



Évolution des anguilluloses malignes après traitement triphasé par rapport au traitement antiparasitaire classique

Claire Vilain

► To cite this version:

Claire Vilain. Évolution des anguilluloses malignes après traitement triphasé par rapport au traitement antiparasitaire classique. Hépatologie et Gastroentérologie. 2015. dumas-01622856

HAL Id: dumas-01622856

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622856>

Submitted on 24 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

ANNEE : 2015

N° 2015ANTI0136

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue**

LE 15 DECEMBRE 2015

PAR

Claire VILAIN

**Evolution des anguilluloses malignes après traitement
triphase par rapport au traitement antiparasitaire
classique**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal BLANCHET

Membres : Monsieur le Professeur Bruno HOEN

Monsieur le Professeur Guillaume THIERY

Monsieur le Docteur Eric SAILLARD

Madame le Docteur Muriel NICOLAS

Madame le Docteur Moana GELU-SIMEON

REMERCIEMENTS

A M. le Professeur Pascal BLANCHET

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A M. le Professeur Bruno HOEN,

Solliciter vos compétences et votre expérience pour juger cette thèse m'a semblé important. Je vous remercie d'avoir accepté et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez certain de ma considération et de mon respect.

A M. le Professeur Guillaume THIERY,

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accordé votre attention et votre temps pour ce moment clé de mon apprentissage.

A M. le Docteur Eric SAILLARD,

Je suis honorée que tu aies accepté de juger ce travail. Tes remarques et ton expérience ont été décisives pour mener à bien ce travail. Tu sais transmettre tes connaissances avec passion et bonne humeur. Ton humour et ton enthousiasme égayent toujours nos réunions pour notre plus grand bonheur. Tu sais toujours trouver les mots justes dans les moments de doute, nous encourageant toujours à progresser. Tu as été un coach parfait tout au long de mon internat. Merci pour tout.

A Mme le Docteur Muriel NICOLAS.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger à ce jury. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans votre aide. Vos explications et votre disponibilité ont été capitales dans l'écriture de cette thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Mme le Docteur Moana GELU-SIMEON,

Il sera difficile de résumer ici tout ce que je te dois pour avoir dirigé cette thèse, pour les efforts fournis pour accomplir cette supervision, malgré les impératifs liés à un heureux évènement au décours de l'année. Un grand merci pour toutes les statistiques et tes nombreuses relectures ! Merci pour ta rigueur et ta pertinence. Merci de m'avoir soutenue, toujours avec le sourire, dans les multiples obstacles qui ont jalonné ce travail.

A toute l'équipe médicale de Pointe-A-Pitre :

A Georgette, Merci pour ta gentillesse, ta douceur, ton attention, ton calme imperturbable et ta pédagogie tout au long de ces années. Merci de m'avoir fait confiance, en me confiant tes patients lors de ton congé. Tu as toujours su trouver les mots rassurants et remotivants dans les moments de doute.

A Léo, Merci pour ton indéfinissable accent, tes petites attentions (les gâteaux du mercredi, un porte-clés de Saint-Martin...) et ta gentillesse. Tu dispenses ta science avec naturel, tu as été mon premier professeur. Merci pour toutes ces connaissances, ta disponibilité et ta patience.

A Marcelline, tu es toujours prête à rendre service, toujours active. Ta grande patience et ta gentillesse face à toutes les situations sont un exemple que je tente de suivre. J'espère y arriver un jour.

A Marie-José, ton soutien face aux tracas des protocoles, et tes connaissances méthodologiques ont été d'un immense secours, sans toi j'aurais baissé les bras.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de Toulouse, aux Professeurs Jean-Marie Peron et Christophe Bureau, toujours prêts à dispenser leur science avec humour et rigueur. Au Professeur Louis Buscail et ses anecdotes pleines de sagesse. Au Professeur Laurent Alric, merci de m'avoir accordé votre confiance. Vos connaissances et votre expérience ont façonné la future gastro-entérologue que je suis. Merci pour ces trois semestres inoubliables. Merci également à Marie-Angèle Robic que j'admire, à Charline Barthe et sa soif de connaissance, à la force d'Audrey Haennig, au Docteur Bénédicte Jullian qui m'a ouvert l'esprit sur la pratique de l'addictologie et qui m'a permis de passer un formidable week-end à Aurillac.

A l'équipe de cancérologie de Pointe-A-Pitre : A Weber et son incroyable optimisme, au Docteur Manip, au Docteur Lababidi et au Docteur Bourhis. Merci à Antoinette, Malika et Anne-Flore Senoaj.

A mes co-internes : Anh-Phuc qui a tracé ma voie, Sylvain, Constance, Marion Figeac future échographiste de génie, Jules le futur professeur et Mia la petite dernière. Merci aussi pour des semestres inoubliables : Romain Delespierre, Natacha Guéry, Marc Chevallereau et notre éternelle amitié, Hery Andriantsiory et Clémence Talleux. Merci aussi à Adrian, futur professeur lui aussi, Jeremy, Julie la championne de karaté, Marie la douce et ses éternuements, Mathieu Daude, Cécile, Hélène, Julie (ta thèse me sert encore de modèle), Muriel. Merci à Morgane, Nathalie, Sophie et Julian. Merci à Vincent et Florian, vos blagues resteront dans les annales du service. Merci également à Aurélia, Céline et Laura, on a encore de beaux moments à vivre ensemble.

Merci à l'équipe paramédicale : Nicole, Evelyne, Annick, Lyndia, les fées de l'endoscopie. Osseï, Jonathan, Jean-Luc (qui rode toujours), Manuel, les Astrid, Chrislène, Lildia, Lynda, Mélissa, Jessica, Christine, Anne-Sophie, Catherine, Lisette, Vivianne, Annie, Reine-Marie, Fabienne, Jenifer, Maryse, Monsieur Thomas, Gaëlle notre diététicienne préférée et Luis qui restera notre meilleur kiné.

Aux secrétaires, l'efficace Katia, la discrète Béatrice et la gentille Claudine, les fées des archives de gastro-entérologie. Il est certain que ce travail n'aurait pas pu se faire sans vos talents de détective pour retrouver tous ces dossiers.

La soutenance de cette thèse est un moment particulier qui concrétise 10 années d'études et marque une étape symbolique dans mon parcours. C'est donc pour moi l'occasion de passer un message à ceux qui ont fait que le chemin mené jusqu'ici a toujours été agréable et sans embûche !

Papa et Maman, C'est facile de réussir quand on grandit avec vous ! L'amour, la joie, l'aventure, votre présence toujours, et l'amour encore. Avec Yoyo, on peut dire qu'on est des grands maintenant, et rien ne change... Construire une famille comme nous 4, c'est incroyable. Merci.

Yoyo, mon petit frère qui me dépasse maintenant de plus de 25cm. Tu as bien grandi, tu as construit ta vie aux quatre coins de la France et bientôt au quatre coins du monde au service de ton pays. J'ai toujours été fière de toi, même si je ne te l'ai jamais montré. Bientôt nous nous retrouverons pour un grand évènement que nous fêterons ensemble !

Tom,

La vie tous les deux, c'est le plus important! L'internat, ça prend de la place, tu es bien placé pour le savoir. Tu m'as suivi dans les hivers rigoureux de Toulouse, coincé dans un petit appartement alors que tu ne rêvais que de soleil et de grands espaces. On a posé nos valises un temps, ce sera certainement à moi de te suivre maintenant si tes projets te mènent ailleurs et ce sera avec le plus grand plaisir. Tu donnes un sens à tout ce travail. J'aime notre complicité. Tu me rends heureuse, tous les jours.

A mes colocs et amis de Guadeloupe :

-**Tania**, dire à quel point notre amitié compte est impossible. Les mots sont insuffisants.

Notre amour pour les oeuvres de Jane Austen nous réunit. Merci d'être toujours là.

-**Houari**, mon psychanalyste préféré, un pilier face aux difficultés de la vie d'interne et de la vie tout court. La Martinique, ce n'est pas loin, on se reverra bientôt.

-**Antoine**, le turtle-man de la Guadeloupe, repoussant les limites avec des courses impossibles. Amoureux des oiseaux, tortues, chauve-souris et cétacés... Faire la liste de ce que tu n'aimes pas eut été plus simple. Tu vas certainement partir vers d'autres horizons, tu vas me manquer. Un seul conseil : ne prends pas ta friteuse.

-**Ester et JB** : c'est comme si vous étiez toujours avec nous, nos allers- retours parisiens sont un plaisir grâce à vous. Sacha sera une occasion de plus de passer vous voir.

-**Paul**, tu nous manques, nos soirées télé n'ont pas la même saveur sans tes chansons.

- **Marc et Sophie**. Marc on s'est connu interne en Gastro, un semestre où nous n'étions que tous les deux, un des meilleurs semestres. Depuis, on ne s'est jamais perdu de vue. Votre mariage, la naissance d'Arthur, puis de Gaspard, que des moments de bonheur et ça va continuer !

Merci aussi à Julie-Anne, Delphine, Caro, Léti, Nico, Violaine, Christophe et Mamour.

Aux amis de toujours,

Crochu, Mat, Djé, Angélique, Fanny, on se connaît depuis toujours sans jamais se perdre de vue. Depuis la maternelle, ça en fait du chemin. Merci pour tous ces souvenirs.

A ceux de la fac :

L'équipe de Clermont-Ferrand, les Julies, Guillaume, Dibart, Coralie, Toinou nos meilleures années de rigolade. De vrais amis aussi, face aux moments difficiles. Merci pour votre soutien.

Ceux de la deuxième année, une promo d'enfer : Débo et Tibo, Hélène, Clairette, La bousquette, Malhanché, et Benoit, Hugues, Elise, Mathilde, Cécile et Guillou, Edwige, Ludo et Pauline. Je n'avais jamais vu un groupe aussi soudé. Merci de m'avoir accueillie parmi vous.

g)	Les manifestations génitales.....	34
h)	Les manifestations cardiaques.....	34
i)	Les manifestations endocrinologiques.....	35
2.	Les formes cliniques.....	35
a)	Anguillulose aiguë.....	35
b)	Anguillulose chronique.....	35
c)	Forme sévère dite « anguillulose maligne ».....	36
d)	Facteurs favorisant de l'anguillulose maligne :	40
i.	Corticothérapie et autres thérapies chimiques.....	40
ii.	Néoplasies malignes solides et hématologiques.....	42
iii.	Transplantation.....	43
iv.	Malnutrition.....	43
v.	Hypogammaglobulinémie.....	43
vi.	L'éthylisme chronique.....	44
vii.	VIH : virus de l'immunodéficience humaine.....	44
viii.	HTLV1 : Human T cell Leukemia virus 1.....	45
V.	Examens paracliniques.....	48
1.	L'examen parasitologique des selles.....	48
2.	L'histologie.....	53
a)	Biopsies duodénales.....	53
b)	Biopsies gastriques.....	53
c)	Autres biopsies.....	55
3.	La sérologie.....	55
4.	La PCR : une nouvelle méthode de détection.....	59
5.	Les examens radiologiques.....	61
6.	Les examens biologiques.....	61
VI.	Traitement.....	63
1.	Molécules disponibles.....	63
a)	Le Flubendazole.....	64
b)	Le Thiabendazole.....	65
c)	L'Albendazole.....	67
d)	Le Mebendazole.....	70
e)	L'Ivermectine.....	72

f)Le Cambendazole.....	75
2.Les schémas thérapeutiques : Le traitement de l'anguillulose maligne.....	75
3.La prophylaxie.....	77

VII.Pronostic.....78

B – TRAVAIL PERSONNEL.....79

I. Matériel et méthode.....79

1. Problématique.....	79
2. Anguillulose maligne et traitement triphasé : l'étude préliminaire réalisée en 2008 au CHU de Pointe-A -Pitre.....	80
3. Schéma de l'étude.....	81
4. Hypothèse principale.....	82
5. Objectif principal.....	82
6. Objectifs secondaires.....	82
7. Patients.....	83
a)Critères d'inclusion.....	83
b)Critères de non inclusion.....	84
c)Modalité de recrutement.....	84
8. Critères de jugement.....	85
a)Critère d'évaluation principal.....	85
b)Critères d'évaluation secondaire.....	85

II. Résultats.....87

1. Effectif de l'étude.....	87
2. Caractéristiques de la population étudiée.....	88
a)Données démographiques.....	88
b)Caractéristiques générales.....	91
c)Symptômes lors du diagnostic.....	92
d)Diagnostic de l'anguillulose.....	94
e)Traitements utilisés.....	96
3. Survie.....	97
4. La recherche d'anguillule chez les patients vivant en 201.....	102

III.Discussion.....104

IV.Conclusion.....114

Références bibliographiques.....	115
Serment d'Hippocrate.....	129
Autorisation d'Imprimatur.....	132

ABSTRACT

Strongyloides hyperinfection: Evolution after three-stage treatment compared to conventional treatments in Guadeloupe.

Key words: Strongyloidiasis, Strongyloides Stercoralis, hyperinfection, three-stage treatment, Guadeloupe.

Introduction: Strongyloides Stercoralis is a human pathogenic parasitic causing the disease Strongyloidiasis. Strongyloides Stercoralis can cause a hyperinfective syndrome also called disseminated Strongyloides . This hyperinfection can have a mortality rate close to 90%

The department of Gastroenterology in the University Hospital of Guadeloupe performed a three-stage procedure involving Flubendazol, Albendazol and Ivermectin. The Flubendazol oral solution may be instilled directly into the duodenum by endoscopy in case of paralytic ileus.

Method: A retrospective comparative study was conducted in four services of the University Hospital of Guadeloupe for all patients hospitalized with Strongyloides hyperinfection between January 1994 and February 2015. They were classified into two groups according to the three-stage procedure treatment or not. The primary endpoint was one month-survival. The secondary objectives were the evaluation of medium and long-term prognosis and detection of persistent disease today.

Results: Fifty-eight patients were included. Seventeen patients were evaluated in three-phase group and forty one in the group "other treatments". There were 11% of Strongyloides-related death in the "three-phase" group and 20% in the "other treatments" group during the first month ($p = 0.52$). One death was related to Strongyloides beyond that date. Of the eleven patients alive who accepted to realize a stool examination, none revealed Strongyloides. The digestive aspiration was the most efficient diagnostic test (100% positive). The hypereosinophilia, which was present in only 30% of cases, was a good prognostic factor of survival ($p = 0.007$).

Discussion: This is the largest study of Strongyloides hyperinfection, which is in favor of a better first month-survival in patients receiving the three-stage treatment, administrable even with a paralytic ileus. It does not seem to be interesting to follow-up patients beyond the first month of treatment. These results must be confirmed by further prospective studies.

A) Introduction générale

L'anguillulose est un problème de santé publique avec près de 100 millions de personnes touchées dans le monde. Ce parasite, appelé *Strongyloides stercoralis* provoque dans 2% des cas une anguillulose sévère qualifiée de « maligne » (aussi appelée « hyperinfestation à anguillule » ou « anguillulose disséminée » selon les études) qui est mortelle dans 25 à 80% des cas selon les études. Seuls des traitements oraux sont disponibles alors que les symptômes digestifs et la dénutrition sont souvent au premier plan compromettant l'administration et l'absorption de ces traitements. De plus de nombreux décès surviennent malgré un traitement adapté. Le but de ce travail est d'évaluer un nouveau schéma thérapeutique en 3 phases dit « triphasé » utilisant des traitements d'efficacité progressive et qui peut être administré par voie endoscopique directement au contact de la muqueuse de l'intestin grêle pour améliorer son absorption. Ce schéma thérapeutique est utilisé depuis 2005 dans le service de Gastro-entérologie du CHU de Pointe-A-Pitre, permettant de réaliser une étude rétrospective monocentrique comparant ce schéma triphasé aux « autres traitements » conventionnels utilisés au CHU en évaluant la survie à 1 mois et à long terme des patients atteints d'anguillulose maligne entre janvier 1994 et janvier 2015.

I. L'anguillulose

1) Définition

L'anguillulose est due à un nématode, *Strongyloides stercoralis*. C'est une parasitose intestinale qui sévit en zone tropicale et sub-tropicale.

Elle constitue dans ces zones, depuis sa découverte, un véritable problème de santé publique, lié en partie au péril fécal.

Plusieurs faits font de cette helminthiase une parasitose d'actualité à laquelle les praticiens du monde entier sont de plus en plus confrontés. Elle mérite d'être mieux connue à divers titres :

- adaptation biologique du parasite aux différentes conditions du milieu extérieur,
- polymorphisme clinique
- existence d'un cycle d'auto-infestation (unique chez les helminthes), qui, par le biais de réinfestations endogènes, engendre l'absence de guérison spontanée et la pérennisation du parasitisme chez l'hôte,
- risque d'évolution vers la forme très sévère d'anguillulose disséminée dite « maligne », chez les malades immunodéprimés ou sous corticothérapie, mortelle dans la majorité des cas.

L'augmentation des mouvements migratoires de population dans le monde risque de faire progresser son extension dans des zones non endémiques (comme l'Europe où des foyers localisés sont déjà décrits) à la faveur des cas importés.

Il existe près de 52 espèces de *Strongyloides*

L'anguillulose est endémique en Guadeloupe.

On observe des formes sévères surtout chez les immunodéprimés pouvant donner lieu, entre autre, à un tableau de pseudo-occlusion avec parésie digestive : dilatation gastrique et du grêle.

L'anguillulose simple est une infection intestinale causée par 2 espèces du nématode parasite : les *Strongyloides*. La forme la plus répandue est *Strongyloides stercoralis*. Le *Strongyloides fuelleborni* quant à lui est retrouvé sporadiquement en Afrique et en Papouasie Nouvelle Guinée. Les caractéristiques de ce parasite sont telles qu'il a la capacité de persister et de se répliquer durant plusieurs décennies en ne produisant qu'un minimum, voire aucun symptôme chez les individus immunocompétents. Cependant, il peut être à l'origine de symptômes sévères (anguillulose sévère ou maligne, appelée aussi syndrome d'hyperinfestation ou anguillulose disséminée) chez des patients immunodéprimés (60 à 85 % de taux de mortalité).

2) Historique

L'agent de l'anguillulose a été découvert par Louis Normand en 1876 dans les matières fécales des soldats français atteints de diarrhées au retour de Cochinchine

Bavay nomma les formes découvertes dans les selles Anguillules stercoralis (du latin anguillula : anguille et stercoralis : excréments) et celles découvertes dans l'iléon : Anguillules intestinalis.

Le terme de *Strongyloides stercoralis* est aujourd'hui préféré au terme d'anguillule stercoralis (du grec strogulos : rond)

Grassi en 1879 montra qu'il s'agissait d'un même ver présentant différents aspects selon son stade de développement. Kreis décrivit le cycle complet en 1932

En 1945, Desporte étudia la maladie et la mort de deux gibbons du zoo de Vincennes (Val de Marne) dont il s'inocula lui-même des larves cultivées. Ses travaux ont montré qu'en plus de *Strongyloide stercoralis*, les gibbons étaient infectés par *Strongyloides fuelleborni*(1).

3) Epidémiologie

Pour réaliser son cycle contaminant, le ver a besoin d'humidité (> 60 %) et de chaleur (de 8 à 40°C). Il demeure absent en zone aride mais peut s'adapter à des climats tempérés.

Avec plus de 50 millions de personnes infectées, l'anguillulose est un mal cosmopolite. Elle est extrêmement fréquente en Afrique Noire, aux Antilles françaises, en Amérique Centrale et du Sud, et en Asie du Sud-Est où nombre de vétérans américains de la guerre d'Indochine furent contaminés(1).

a) Zones d'endémie :

L'anguillule est un des parasites les plus communs et cliniquement importants dans le monde. Elle infecte entre 30 et 100 millions de personnes dans le monde.

Sa prévalence est largement sous-estimée. Les régions considérées comme endémiques sont le sud, l'est et l'Europe Centrale, les îles Caraïbéennes, l'Asie du Sud -Est, l'Amérique Latine et l'Afrique Sub-Saharienne(2).

Dans les zones les plus touchées, la prévalence peut atteindre 50 %. Ce chiffre important est lié à la combinaison d'un environnement favorable sols humides et

chauds, ainsi qu'un péril fécal important (l'Afrique de l'Est, les îles Caraïennes, l'Asie du Sud-Est, les régions tropicales du Brésil, le Cambodge et les régions tempérées d'Espagne).

L'Asie du Sud-Est reste la zone avec la plus forte prévalence suivie de près par les populations autochtones d'Australie.

Il ne faut pas négliger les populations américaines dans les zones rurales des États du Sud-Est des États-Unis, des Appalaches (Est du Tennessee, Kentucky et Virginie) ainsi que Porto-Rico.

La figure 1 montre une carte présentant les différentes prévalences connues de l'anguillulose dans le monde.

b) Zones non endémiques

Dans les régions où le parasite n'est pas endémique il est principalement diagnostiqué chez les anciens prisonniers de la deuxième guerre mondiale, du Vietnam, les immigrants de pays d'endémie et les personnes institutionnalisées.

Des cas sont également décrits chez les travailleurs en contact avec la terre, chez des agriculteurs mais surtout chez les mineurs de fond ou les ouvriers travaillant à la construction des tunnels car le milieu humide et tempéré des galeries souterraines est propice au développement et à la prolifération des larves(3).

Ainsi la prévalence reste relativement importante dans les populations immigrées d'Asie du sud-Est à Washington (38%). De même l'incidence est élevée parmi les populations d'origine vietnamienne vivant au Canada (11.8%) et une séroprévalence de 76.6% chez les immigrants Cambodgiens.

Le dépistage parmi les populations réfugiées de Somalie et les « lost boys and girls » du Soudan (orphelins de la guerre civile du Soudan qui a duré de 1983 à 2005) a montré une séroprévalence de, respectivement 23% et 46%(2).

L'anguillulose n'est pas rare en France métropolitaine du fait du développement des flux migratoires : des cas d'importation ont donc été décrits chez des français originaires des pays d'Afrique sub-saharienne, de l'Asie du sud-ouest et des départements d'outre-mer, dont la plupart sont situés en région d'endémie. Il est cependant décrit quelques cas autochtones dans les régions stéphanoise, montpelliéraine (4) et grenobloise (3).

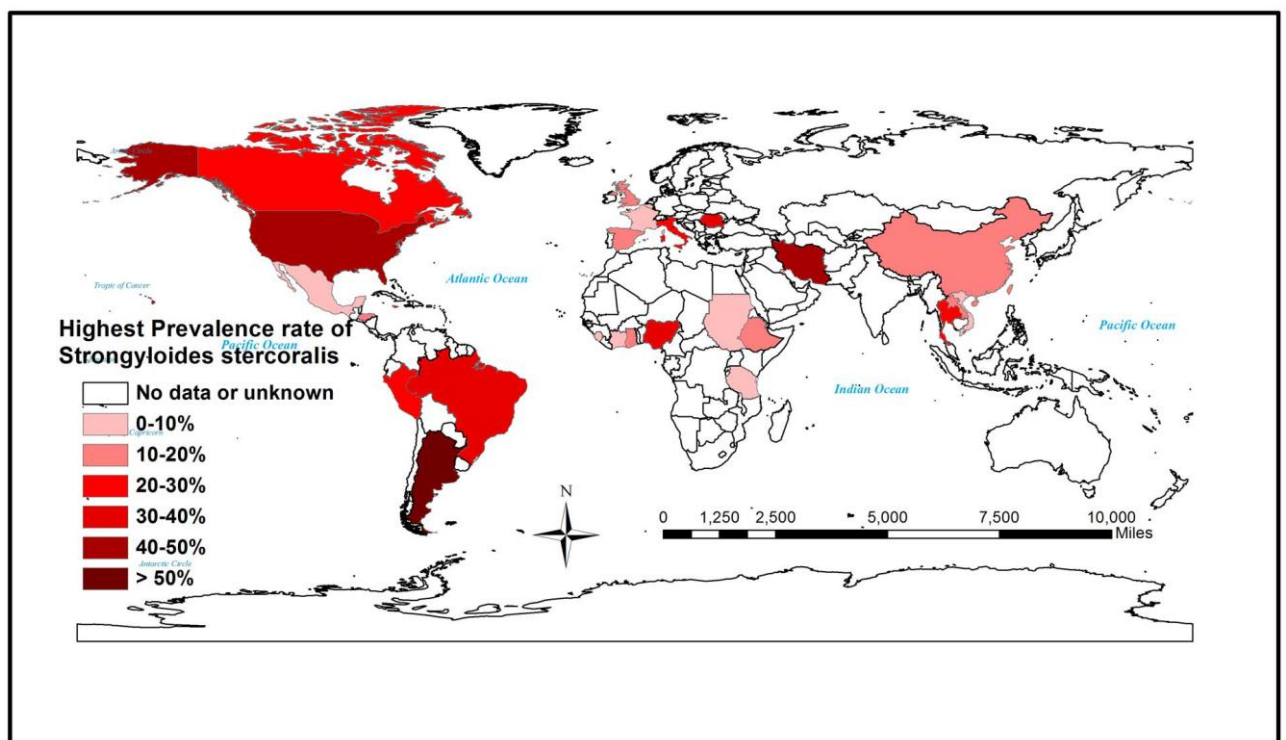


Figure 1. Carte représentant les prévalences globales de l'anguillulose(2).

4) Un contexte favorable : la Guadeloupe

La Guadeloupe est une île des Antilles Françaises.

L'arc antillais est divisé en deux parties : les Grandes Antilles au Nord représentées par les îles de Porto-Rico, Haïti et Saint-Domingue, Cuba, Les Iles Vierges ; et les « Petites Antilles » avec des îles de surfaces plus réduites au sud.

Le climat est bénéfique à la prolifération des anguillules avec des températures entre 18 et 32°C toute l'année. L'humidité des sols durant la saison humide et de l'air (75% environ) permet à la larve de vivre plusieurs années dans les sols contaminés.

II. Cycle biologique et reproduction

Il existe 52 espèces de *Strongyloides*. *Strongyloides Stercoralis* et *Strongyloides fuelleborni* sont les 2 espèces capables d'infester un hôte humain. Deux autres espèces, *S. myopotami* et *S. procyonis* ont été décrites comme pouvant être responsables de zoonose.

Le ver adulte femelle est un ver fin presque transparent qui mesure 2,2 à 2,5 mm de long avec un diamètre de 0.05 mm, qui vit dans des tunnels créés entre les entérocytes de l'intestin grêle. Le mâle quant à lui n'étant pas un parasite de l'homme et n'a aucun rôle dans la phase parasitaire du ver.

Le cycle de vie de *Strongyloides stercoralis*(5) est complexe et unique parmi les nématodes.

Il existe trois formes de développement de *S. stercoralis* : adulte stercoral, larve rhabditoïde et larve *Strongyloide* infestante (Tableau 1). La femelle parthénogénétique adulte de *S. stercoralis* est filariforme et mesure 2 à 3mm de long sur 0.05mm de

diamètre. Elle vit dans la muqueuse du duodénum et du jéjunum chez l'homme, mais aussi chez d'autres primates (le chien, le chat et le renard). La forme de *S. stercoralis* qui parasite le chien et le chat est morphologiquement et physiologiquement semblable à celle qui parasite l'homme.

1) Le réservoir :

La strongyloïdose à *S. stercoralis* est une maladie commune à l'homme, au chien et au chat. Mais l'homme est le réservoir principal, le rôle du chat et du chien dans l'épidémiologie de la maladie étant mal défini. On pense que, dans certains foyers, le parasite peut se transmettre d'une espèce à l'autre par le sol contaminé.

Ce ver a deux types de cycle de vie : un cycle de vie libre dans les sols humides (larves rhabditoïdes) et un cycle parasitaire (larves tronyloïdes).

Il existe 3 stades de développement : stade adulte, larve rhabditoïde et larve strongyloïde (1).

2) Cycle de vie libre :

Le premier cycle de vie libre permet le développement d'adultes non parasites, à la fois mâles et femelles, vivant dans les sols humides. Ce mode de reproduction permet aux anguillules de pérenniser indéfiniment leur présence dans ces sols. Ce cycle de vie libre est aussi appelé cycle hétéro gonadique.

C'est un cycle long, externe, sexué ou reproductif, qualifié d'indirect. C'est pour beaucoup le cycle de base. Il apparaît lorsque les conditions extérieures sont favorables

(température supérieure à 20 °C, forte humidité), donc plutôt en zone tropicale. Les larves LR1 rejetées dans le milieu extérieur vont se nourrir activement et subir quatre mues pour devenir, en 2 à 5 jours, mâles ou femelles adultes stercoraires qui vont s'accoupler. Les femelles fécondées pondent des œufs sur le sol donnant naissance à des larves rhabditoïdes de deuxième génération (LR2). Ces larves se transforment à leur tour en larves L3 pouvant infester l'homme (et les animaux) par voie active transcutanée.

3) Cycle de vie parasitaire :

- La migration parasitaire initiale :

Après avoir franchi les téguments, la larve strongyloïde infestante (L3), présente dans le milieu extérieur, décrit le même cycle biologique interne que l'ascaris et l'ankylostome avec successivement migration sanguine dans le cœur droit puis vers le poumon (capillaires pulmonaires puis alvéoles en perforant la membrane alvéolaire) où elle change de direction et remonte jusqu'au carrefour aérodigestif par les bronches et la trachée. Elle est alors déglutie. Après avoir franchi le pylore, et au terme de deux autres mues, elle devient une femelle parthogénétique. (auto-reproduction de l'espèce en l'absence de mâle à partir d'un œuf non fécondé : on ne retrouve pas de mâle dans le cycle) qui va s'enfouir dans la muqueuse duodénale et commencer à pondre 1 mois après l'infestation une cinquantaine d'œufs par jour. De cet œuf éclot, in situ, une larve rhabditoïde de première génération (LR1). La clé du cycle réside dans cette larve non infestante qui migre dans la lumière intestinale selon trois possibilités.

- Transformation dans l'intestin en larve infestante L3 :

Ce cycle court, interne, asexué, dit d'auto-infestation, constitue la caractéristique fondamentale de cette helminthiase. C'est un cas unique de reproduction dans l'organisme de l'homme sans réexposition au milieu extérieur. En effet les larves LR1 peuvent directement muer dans la lumière intestinale (côlon, rectum) ou en région périnéale en larves L3. Celles-ci pénétreront facilement à travers la muqueuse intestinale pour rejoindre le poumon par la circulation sanguine puis revenir au stade adulte dans l'intestin. Cette particularité explique l'exceptionnelle longévité de la parasitose des années après que le malade ait quitté la zone d'endémie (« maladie invétérée »).

Tableau 1 : caractéristiques morphologiques des différents stades de l'anguillule(1)

Stade	Taille (en μm)	Oesophage	Extrémité postérieure
Larve rhabditoïde LR1	250-300 $\times$ 15	Deux renflements : antérieur (allongé) et postérieur (arrondi)	Modérément effilée
Larve strongyloïde L3	500-600 $\times$ 15-18	Cylindrique filariforme occupant la moitié de la longueur du corps	Tronquée, terminée par deux pointes
Adulte mâle	800-1 000 $\times$ 40-50	Deux renflements	Extrémité postérieure recourbée en crochets avec deux spicules
Adulte femelle	900-1 700 $\times$ 50-80	Deux renflements	Modérément effilée

4) Mode de contamination

La source essentielle de l'infestation de l'homme et des animaux est le sol pollué par des matières fécales. L'homme se contamine donc communément par voie transcutanée, au contact des larves L3, en marchant pieds nus dans la boue ou sur des sols humides et chauds immergés.

Une étude réalisée au Brésil en 2011 montre d'ailleurs la présence de parasites dans 11.5 à 53% des prélèvements de sable réalisés dans des zones de baignade. Parmi les parasites 5% étaient des larves et œufs de *Strongyloides stercoralis*(6).

L'infestation est rarement trans-muqueuse par ingestion de fruits et légumes souillés.

La contamination sexuelle est certainement possible et sous-estimée (7). La transmission par transplantation rénale a été décrite (8). Une étude néerlandaise s'est intéressée au risque de transmission post-exposition d'une anguillulose disséminée au personnel soignant : aucun des 41 sujets exposés n'avait de sérologie ni d'examen des selles positif 2 à 3 mois après contact avec les deux malades (9). Mais la transmission d'une personne à son entourage proche a déjà été rapportée (10).

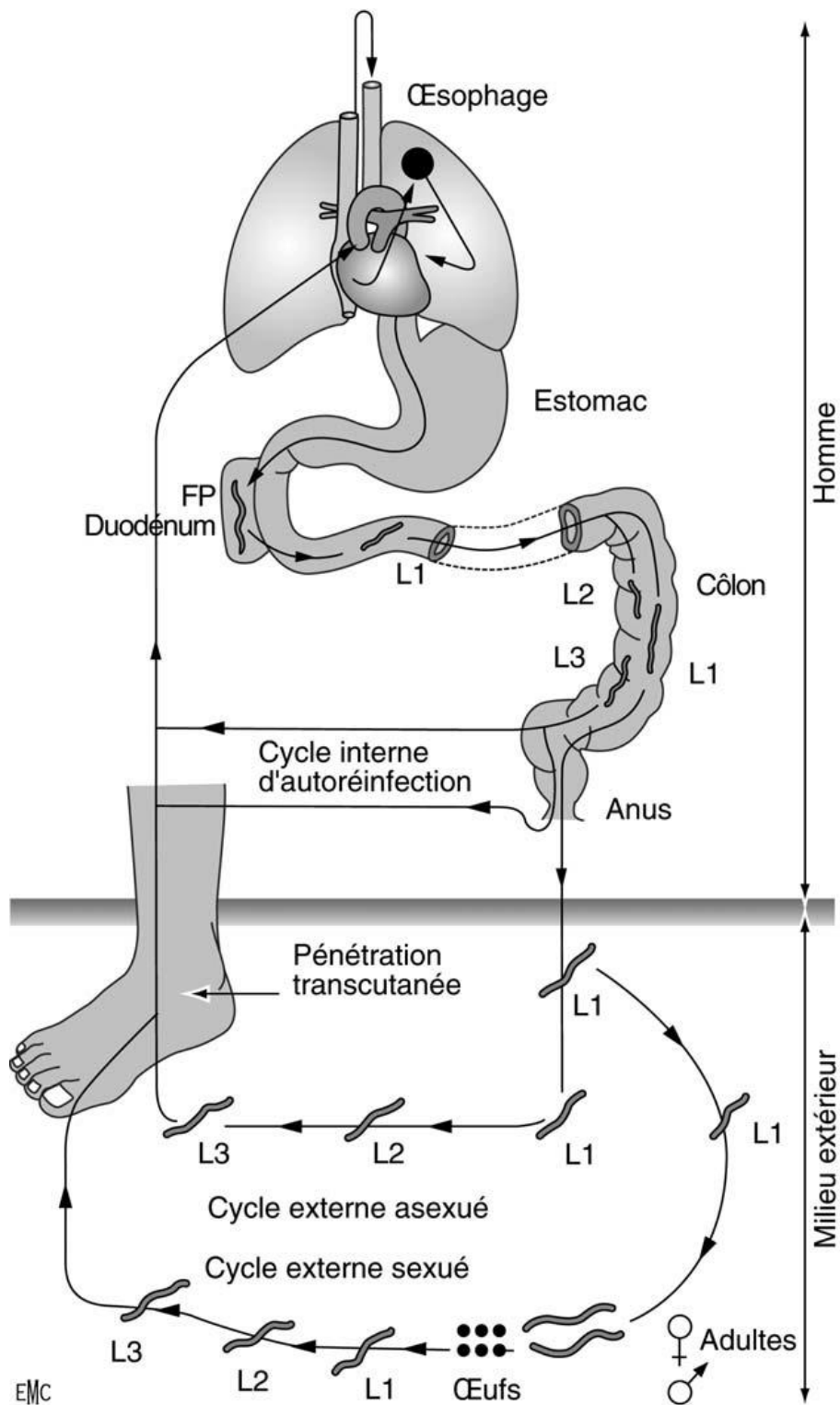


Figure 2 Schéma du cycle évolutif de l'anguillulose. FP : femelle parthénogénétique ;

L1-L2 : larves rhabditoïdes ; L3 : larve strongyloïde (11).

III. Physiopathologie

Dans les infections chroniques humaines, *Strongyloides stercoralis* est capable d'élaborer une stratégie de survie en n'entraînant qu'un minimum de réaction inflammatoire dans la muqueuse intestinale, ce qui tend à expliquer la longue tolérance de l'infection.

1) Une réponse immunitaire médiée par les cellules Th2

Strongyloides stercoralis, provoque une réponse immunitaire de type 2, médiée par les cellules Th2 (lymphocytes T auxiliaire ou T *helper*). Cela provoque une augmentation des IgE et des éosinophiles dans le sang périphérique.

Cette réponse est médiée par la production d'IL5, IL4 (Interleukines 5 et 4) et INF (Interféron) gamma. IL4 augmente la production de lymphocytes B qui vont sécréter des IgE (Immunoglobulines de type E) mais active également les mastocytes et augmente la production de mucus intestinal. L'IL5 favorise la prolifération des éosinophiles.

L'augmentation de la production de mucus intestinal est liée à une augmentation de la perméabilité intestinale avec diminution de l'absorption des fluides dans le but d'éliminer le parasite.

Quand un parasite pénètre dans les tissus, les mastocytes et les éosinophiles jouent alors leur rôle de défense, via la dégranulation des mastocytes ce qui provoque la mort du parasite.

Cependant la production d'IFN gamma tempère cette réaction immunitaire en diminuant les lymphocytes Th2.

Parallèlement, il faut noter que IL 4, en promouvant la réponse immunitaire de type 2 diminue la production immunitaire de type 1 (12).

2) Les éosinophiles

Les éosinophiles sont essentiels contre les parasites non phagocytibles comme le *Strongyloides* qui ne peut pas être ingéré en raison de sa large taille. Les éosinophiles défendent l'hôte contre les attaques du parasite via le récepteur FcεRI qui capture les antigènes des vers et présente les antigènes aux cellules T qui initient une réponse immune spécifique. D'autres mécanismes peuvent être impliqués incluant la cytotoxicité cellulaire médiée par les antigènes (ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) : les antigènes de surface déclenchent le relargage de substances toxiques pour tenter d'éliminer le parasite(12)

3) Les mastocytes

Les mastocytes ont un rôle important dans la défense de l'organisme contre *Strongyloides stercoralis*, en freinant l'invasion épithéliale des vers adultes au sein de la muqueuse par une stimulation de la motricité intestinale, le relargage de mucus et l'expulsion des parasites hors de l'organisme. De plus les mastocytes induisent l'attraction et la modulation des éosinophiles (12).

4) Les cytokines

Strongyloides stercoralis provoque une importante réponse immunitaire médiée par les cellules Th2 avec production de cytokines comme les interleukines (IL) 3, IL4, IL5, IL6, IL9 et IL10 et IL15.

Au contraire la réponse médiée par Th1 est réduite durant l'infection par le nématode (10).

IL3 est très important durant l'infection à *Strongyloides* car il stimule la synthèse de mastocytes pluripotents et de polynucléaires basophiles et en activant les fonctions de ces cellules (12)(13).

De plus IL3 augmente les taux de IL4 intracellulaire au sein des polynucléaires basophiles par le biais des IgE et IL3 contribue également à augmenter les éosinophiles.

IL4 a de multiples fonctions immuno-régulatrices incluant l'activité du facteur de croissance des cellules T, la régulation des cellules B, augmente le taux d'IgE, mais aussi stimule la différenciation des macrophages, des mastocytes et des cellules hématopoïétiques en général (14).

IL4 diminue la survie et la fécondité des vers adultes. Il augmente la motricité des muscles intestinaux, facilitant ainsi l'expulsion du parasite (15).

IL5 régule la production de précurseurs éosinophiles au sein de la moelle osseuse, mais régule également le développement des éosinophiles matures. Cette cytokine augmente également le nombre des autres cytokines dont IL4 et IL13. IL5 augmente aussi le nombre de chemokines comme RANTES et Eotaxin (16) (RANTES est une chémokine

sécrétée et exprimée par les lymphocytes T activés. En anglais : Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted ou abréviation RANTES).

IL13 participe également à la défense contre les helminthes en augmentant la sécrétion de mucus intestinal et la motricité des muscles lisses afin de faciliter l'expulsion des vers (17).

5) La réponse humorale

La réponse humorale complète les mécanismes de défense contre *Strongyloides* par la production d'immunoglobulines par les cellules plasmatiques. De nombreuses immunoglobulines comme IgE, IgG et IgM sont essentielles à l'élimination du parasite (18).

Les modèles effectués en laboratoires suggèrent que les cellules B et T sont les médiateurs principaux d'une réponse immunitaire provoquant une augmentation des immunoglobulines, des éosinophiles, des mastocytes ainsi qu'une hyperplasie des cellules productrices de mucus intestinal sous l'effet des leukotriènes et chemokines qu'elles produisent.

6) Autres réponses à l'infection par *Strongyloides*.

Le système du complément active à la fois les systèmes pathogéniques classiques et alternatifs, avec la chemo-attraction, la liaison aux granulocytes, en association avec des cellules effectrices(19).

C3 est requis, selon certaines études, pour faciliter la dégranulation des éosinophiles et le décès des larves durant la réponse immunitaire(20).

L'anguillulose augmente également la production de leukotriènes ce qui joue un rôle important dans l'élimination du parasite car les leukotriènes altèrent le cycle de reproduction du parasite et permettent l'élimination de *Strongyloides venezuelensis* dans les modèles animaux(18).

IV. Clinique

1) Les symptômes

a) Les manifestations cutanées :

- Le larva currens, ou dermite linéaire fugace lié au passage transcutané du parasite se manifeste rarement. Il s'agit d'un sillon serpigineux, prurigineux et érythémateux associé à un relief, mobile, avançant de quelques centimètres par heure. Il peut se répéter régulièrement en cas d'auto-infestation, préférentiellement dans la région périnéale, les cuisses, l'abdomen et la région thoracique (21).
- Le purpura péri-abdominal a été décrit dans plusieurs cas d'anguillulose maligne (22). Ces lésions pétéchiales résultent de la migration larvaire à travers la paroi vasculaire, promouvant ainsi des suffusions hémorragiques (12).
- d'autres manifestations cutanées ont été décrites comme l'urticaire ou une éruption psoriasiforme régressive sous traitement antiparasitaire.

b) Les manifestations digestives

Du fait de sa longue migration dans le tube digestif, le parasite peut occasionner diverses manifestations pathologiques. Elles sont cliniques :

- Hémorragies digestives par ulcération bulbo-duodéno-jéjunale,
- Syndrome hépatobiliaire par obstruction de l'écoulement biliaire,
- Pseudo-obstruction intestinale (iléus paralytique)
- Violentes douleurs abdominales pseudo-pancréatiques ou pseudo-chirurgicales amenant à la laparotomie (5 à 7%) (23).
- Syndrome de malabsorption avec entérite exsudative (24).
- Rectorragie avec anorectite.
- Appendicite, avec présence du parasite in situ.
- Cholécystites parasitaires (12).
- Pancréatite aiguë (25).
- Hémorragie digestive (26).

On retrouve aussi les atteintes du parasite dans les analyses histologiques : aspect de gastrite, d'entérite ou de colite. L'estomac n'étant pas un site habituel de contamination, on a suggéré l'implication d'une baisse de la sécrétion acide gastrique et l'hypothèse d'une migration larvaire ectopique rétrograde pour expliquer les atteintes gastriques (1).

Les examens radiologiques et endoscopiques retrouvent souvent les anomalies liées à la prolifération duodénale du parasite : dilatation gastrique et/ou du cadre duodénal ou bien l'œdème muqueux duodénal visible en endoscopie comme en échographie ou au scanner.

c) Manifestations pulmonaires

Hormis le classique syndrome de Löeffler avec infiltrats radiologiques para-hilaires ou sous-claviculaires labiles, l'atteinte respiratoire se résume aux manifestations asthmatiques modérées (1).

Chez les asthmatiques non traités par corticoïdes, l'anguillulose n'a pas de sévérité particulière.

Lors des formes plus graves, il peut survenir des hémoptysies et hémorragies alvéolaires parfois fatales (27).

d) Manifestations rhumatologiques

Le rhumatisme strongyloïdien traduit une manifestation articulaire inflammatoire rare, en rapport avec la présence de larves d'anguillules dans l'organisme mais non dans l'articulation. Cette arthrite réactionnelle, qui s'inscrit dans le cadre plus large des rhumatismes parasitaires, peut conduire à la prescription intempestive et néfaste de corticoïdes alors que le traitement antiparasitaire, suffit à la guérison. C'est une manifestation rare de la maladie, peu décrite dans la littérature (28).

e) Manifestations neurologiques

Hors du contexte d'immunodépression et d'anguillulose maligne, les atteintes neurologiques centrales sont rares et graves, dominées par des méningites et méningoencéphalites (1). La première description de larves de *S. stercoralis* présentes dans le liquide céphalorachidien (LCR) a été faite en 1977 chez un adulte africain présentant une méningite bactérienne (29). Un cas de myélite mimant une compression

médullaire, avec hypercytose modérée à éosinophile dans le LCR, a été rapporté, faisant évoquer une obstruction vasculaire par les larves (30). Une compression nerveuse périphérique du membre supérieur, secondaire à la migration larvaire révélée par des paresthésies et un œdème de la main, a guéri sous traitement antiparasitaire (31).

f) Manifestations uro-néphrologiques

Un cas de syndrome néphrotique résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs a répondu favorablement au traitement antihelminthique.

Le rôle d'un dépôt de complexes immuns a été évoqué dans la genèse de cette glomérulonéphrite (32). De façon inattendue, des œufs et une larve de *S. stercoralis* ont été mis en évidence sur un frottis urétral dans un contexte d'hématurie apparue lors d'un conditionnement par cyclophosphamide avant greffe de moelle pour leucémie lymphoïde chronique (LMC). Le traitement antiparasitaire spécifique a permis la guérison clinique et la disparition de l'éosinophilie.

g) Manifestations génitales

Une observation d'anguillulospermie a permis d'envisager une voie de contamination sexuelle (33).

h) Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques de l'anguillulose sont exceptionnelles. Des modifications électriques régressives sous traitement antiparasitaire ont été signalées. L'existence d'une éosinophilie lors d'une péricardite isolée est inhabituelle et doit faire rechercher,

en l'absence de point d'appel, une parasitose et notamment l'anguillulose en cas de séjour en zone d'endémie, surtout avant une éventuelle corticothérapie. La preuve diagnostique formelle consisterait en la mise en évidence du parasite dans le myocarde, le péricarde ou le liquide péricardique. Divers auteurs l'ont retrouvé en autopsie, mais aussi in vivo dans un hémopéricarde ponctionné (34).

i) Manifestations endocriniennes

Un syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH) a été décrit dans les cas d'anguillulose sévère (35). Les symptômes associaient une hyponatrémie et des vomissements profus. Les symptômes avaient été complètement résolus après un traitement par Ivermectine.

2) Les formes cliniques

a) Anguillulose aiguë :

Les symptômes liés au *Strongyloides* reflètent le passage systémique du parasite et les réactions immunitaires liées à son passage.

Les symptômes sont donc parfois le Larva currens, la toux sèche liée à l'irritation trachéale, mais surtout les symptômes digestifs : diarrhées, constipation, douleurs abdominales, anorexie (36).

b) Anguillulose chronique :

La grande majorité des formes simples sont indétectables et asymptomatiques. Lorsque les symptômes surviennent, ils sont en général peu intenses, épisodiques et prolongés.

De 50 à 75% des personnes ayant une anguillulose chronique simple présentent une hyperéosinophilie ou une augmentation des IgE.

La plupart des individus symptomatiques se plaignent de diarrhées, constipation, vomissements intermittents ou borborygmes. L'urticaire chronique ou le larva currens peut parfois survenir. Encore plus rarement, il a été décrit des arthrites parasitaires, l'asthme récurrent ou la malabsorption chronique.

Ces symptômes sont d'importance modérée et rapidement résolutifs, soit spontanément, soit sous l'effet d'un traitement antiparasitaire (37)(36).

c) Forme sévère dite « anguillulose maligne »

L'anguillulose maligne est une affection gravissime, potentiellement fatale, qui survient habituellement dans un contexte de désordre immunitaire. Elle résulte d'un événement majeur, l'emballement du cycle d'auto-infestation par stimulation de la ponte des femelles et de la production des larves, bien que cette auto-infestation existe déjà à bas bruit dans l'anguillulose chronique.

La limite entre « auto-infestation » et « hyperinfestation » est difficile à définir avec précision, mais le syndrome d'hyperinfestation implique la présence de signes et de symptômes attribuables à l'augmentation de la migration larvaire : il y a alors un développement ou une exacerbation des symptômes gastro-intestinaux et pulmonaires, et le nombre de larves augmenté dans les selles et / ou crachats est la marque anguillulose sévère (38).

Le terme « d'anguillulose maligne ou d'anguillulose sévère » regroupe en fait deux entités distinctes, mais difficilement individualisables : l'anguillulose « d'hyperinfestation » et l'anguillulose « disséminée ».

Dans le premier cas - l'hyperinfestation - les appareils digestifs et pulmonaires, lieux de passage habituels du parasite, sont atteints sous une forme plus prononcée du fait d'une migration exacerbée des larves.

Dans la seconde situation - l'anguillulose disséminée - la plupart des tissus de l'organisme habituellement épargnés par les parasites sont envahis dans cette forme, et en particulier le système nerveux central. Les signes extradiigestifs sont alors au-devant de la scène par dissémination larvaire polyviscérale. En pratique, on retrouve des larves au sein de prélèvements (pièces, chirurgicales, biopsies, autopsie) extra-digestifs.

Mais certains auteurs contestent cette séparation en hyperinfestation et dissémination, préférant parler d'anguillulose sévère (en français, elle peut être appelée anguillulose maligne) ou seulement d'hyperinfestation, car la physiopathologie semble identique pour les deux formes (12)(39).

L'anguillulose sévère est la prolifération de larves rhabditoïdes d'anguillules dans tout l'organisme, au cours des immunodépresseions, de corticothérapies et chez les patients infectés par le HTLV1. Des infiltrats pulmonaires massifs peuvent entraîner un SDRA qui, comme l'encéphalopathie, peuvent être fatals.

Non traité, le taux de mortalité de l'anguillulose maligne approche 100% (38).

L'anguillulose sévère peut avoir lieu très longtemps après la période de contamination.

Un cas a été décrit 65 ans après que la personne ait quitté une zone d'endémie du parasite (40).

Il y a peu d'hyperéosinophilie, les éosinophiles sont, en général, normaux ou même effondrés (33).

Les symptômes gastro-intestinaux surviennent souvent et peuvent comprendre : la douleur des crampes abdominales ou des ballonnements, diarrhée aqueuse, la constipation, l'anorexie, la perte de poids, difficulté à avaler, des maux de gorge, des nausées ou des vomissements(33)(38). Douleurs abdominales diffuses et des bruits hydro-aériques diminués peuvent être liés à un iléus paralytique et sub-occlusion intestinale. Il peut exister une entéropathie exsudative occasionnant une hypoalbuminémie avec œdème périphérique et de l'ascite (33). Il peut également exister des adénomégalias mésentériques pouvant provoquer pseudo-obstruction intestinale chez les patients co-infectés par le VIH et atteints d'anguillulose maligne (38). Des ulcérations de la muqueuse peuvent être retrouvées dans l'intestin grêle à la suite de l'invasion directe des larves et peuvent être associées à du sang occulte, des selles sanglantes, ou une hémorragie gastro-intestinale fatale (41).

La pénétration de nombreuses larves à travers la paroi intestinale peut être associée à un sepsis à bactéries gram-négatives (BGN), car les larves peuvent transporter durant leur migration des micro-organismes entériques vers la circulation sanguine. Des septicémies répétées à BGN chez un individu ayant des antécédents de résidence ou voyage dans une région endémique devraient inciter à envisager la strongyloïdose.

Parmi les organismes connus pour occasionner une septicémie dans ce contexte on retiendra : les streptocoques du groupe D, *Streptococcus bovis* avec notamment des méningites et des bactériémies, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylocoque coagulase négative*, et *Streptococcus pneumoniae*. Fait à noter, la candidose systémique n'a été observée que chez les patients sous traitement immunosuppresseur (33). Une petite étude rétrospective suggère que les infections entériques le plus souvent associées à la maladie disséminée peuvent apparaître chez les personnes infectées de manière chronique (42).

Des méningites aseptiques ou à bacilles gram-négatifs peuvent être associées à la strongyloïdose disséminée. Il a été décrit également des méningites parasitaires : des larves d'anguillule ont été identifiées dans des prélèvements de liquide céphalo-rachidien, de vaisseaux méningés, de biopsies dures, épidurales, sous-durales, et au sein des espaces sous-arachnoïdiens (33).

Lorsqu'elles sont présentes, les manifestations pulmonaires de l'anguillulose sévère comprennent la toux, une respiration sifflante, enrouement, des palpitations, fibrillation auriculaire, douleur thoracique pleurétique, ou de dyspnée. Pétéchies, hyperémie de la muqueuse bronchique, ou, plus rarement, une hémoptysie massive ont été rapportées. Les radiographies thoraciques montrent le plus souvent des infiltrats interstitiels, focaux ou bilatéraux(33).

Dans les manifestations de dissémination, il a été décrit un purpura péri-ombilical. Il serait dû à la migration des larves à travers les parois des vaisseaux dans le derme (42).

Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique a également été associé à une infection disséminée (33).

Le traitement repose actuellement sur l'arrêt de la corticothérapie, l'Ivermectine et la réanimation.

La gravité de ce syndrome justifie le traitement présomptif de l'anguillulose par l'Ivermectine *per os* (200 µg/kg x 1 j à répéter à 2 reprises à 15 jours d'intervalle) ou l'Albendazole *per os* (200-400 mg/j x 1-3 j) avant toute corticothérapie (43).

d) Facteurs favorisant de l'anguillulose maligne :

i. Corticothérapie et autres thérapies chimiques

Les corticoïdes sont particulièrement liés au développement d'anguillulose maligne. Mais d'autres chimiothérapies immunosuppressives peuvent être des facteurs favorisant de cette forme grave de parasitose. Cependant, dans de nombreux cas ces traitements sont souvent associés à une corticothérapie et il est difficile de faire la part des choses entre les responsabilités de chacun de ces traitements dans la genèse de l'anguillulose maligne. L'anguillulose maligne est décrite lors de ces traitements quelles que soient les doses et la durée du traitement. Même de cures de courtes durées de corticoïdes (6 à 17 jours) sont associées à des formes fatales d'anguillulose maligne(36)(44). De même, les corticothérapies topiques ont été décrites comme facteur favorisant dans des cas d'anguillulose sévère (45). Les corticoïdes inhalés ont certainement un rôle favorisant avec un sur-risque de décès chez les patients traités pour une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR : 4,0 IC95% : 3,0 -5,4) (46).

Une des hypothèses est que les corticoïdes endogènes et exogènes provoquent l'immunosuppression en diminuant le nombre de cellules inflammatoires comme les

éosinophiles et les mastocytes, mais aussi en diminuant la production de certaines cytokines. En effet, la dexaméthasone semble provoquer la suppression des cytokines IL1 β , IL4 (interleukines 1 β et 4), VEGF (vascular endothelial growth factor ou facteur de croissance vasculaire endothélial), TNF α (tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumorale), Interféron gamma (IFN γ), IL3, IL4, IL5, IL10 et IL12. Elle diminue également la production d'IgG (Immunoglobulines G) et IgE. Ces éléments expliquent pourquoi les corticoïdes favorisent la prolifération des anguillules en diminuant la réponse immunitaire de l'hôte contre le parasite (47).

De plus les corticoïdes augmenteraient l'apoptose des lymphocytes Th2 (12).

Les corticoïdes peuvent également avoir un effet direct sur les larves femelles en augmentant la production d'ecty-stéroïde-like, une hormone qui contrôle la mue des larves, favorisant la croissance des larves rhabditoïdes en larve strongyloïdes. Le poids des larves augmente et celles-ci deviennent capables de se reproduire, favorisant ainsi l'hyperinfestation et la dissémination des larves (12).

Les traitements associés à une anguillulose maligne sont les suivants :

1. Corticostéroïdes
2. Vinca-alcaloïdes (poison du fuseau anti-cancéreux)
3. Azathioprine. (immunosuppresseur antirejet de greffe et utilisé dans les maladies inflammatoires intestinales et la polyarthrite rhumatoïde)
4. Cyclophosphamide
5. Chlorambucil
6. Mercaptopurine

7. Méthotrexate
8. Bléomycine
9. Adriamycine
10. Doxorubicine
11. Daunorubicin
12. Ifosfamide
13. Melphalan
14. Carmustine
15. VP16
16. Motixantone
17. Etanercept (anti-TNF alpha)
18. Infliximab (Anti-TNF alpha)
19. Anti CD3 (OKT3)
20. Mycophénolate mofétil
21. Irradiation corporelle totale

ii. Néoplasie maligne solide et hématologique

Il existe une prévalence élevée de l'anguillule chez les patients présentant une hémopathie maligne, comparée à l'index global. Mais la majorité des anguilluloses sévères survient lors des traitements par glucocorticoïdes de ces hémopathies.

Les hémopathies les plus fréquemment associées à l'anguillulose sévère sont le lymphome et le myélome lors du traitement par chimiothérapie (48).

Un autre cancer solide fréquemment associé aux anguilluloses sévère est le cancer du poumon traité par chimiothérapie (12).

iii. Transplantation

La transplantation d'organes et de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que leurs traitements antirejet ou pré-conditionnants, sont des causes d'immunodépression favorisant le développement d'anguilluloses malignes. Parmi les différents types de transplantation, la greffe de moelle est celle qui présente le plus grand risque d'issue fatale liée à l'anguillule (49), mais ce risque est lié aux traitements anti-rejets, notamment lors des réactions de rejet telles que les réactions du greffon contre l'hôte (Graft versus host ou GvH) qui nécessitent de la corticothérapie (48).

Concernant la transplantation d'organe solide, la transplantation rénale est plus fréquemment associée à l'anguillulose sévère (50), mais elle n'est pas rare dans les autres transplantations d'organes : foie (51), cœur (52)(53), pancréas (17)(33)(12).

iv. Malnutrition

Une cause importante d'immunodépression reliée à l'anguillulose sévère est la malnutrition, particulièrement dans les pays en voie de développement. La malnutrition promeut la rupture muqueuse du tube digestif favorisant ainsi la pénétration et la prolifération des larves (12).

v. Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie est un facteur de risque d'anguillulose maligne du fait de l'immunodéficience qu'elle engendre. Des cas d'anguilluloses réfractaires au traitement antiparasitaire ont été décrits également dans des contextes d'hypogammaglobulinémie (54)(12).

vi. L'éthylisme chronique.

Plusieurs études ont montré un lien significatif entre la consommation d'alcool et la survenue d'une anguillulose maligne. La consommation chronique et élevée d'alcool jouerait un rôle dans la dégradation du système immunitaire et l'altération du mécanisme des corticostéroïdes(55)(56).

vii. VIH : virus de l'immunodéficience humaine

L'anguillulose accompagne souvent la découverte de la séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant il n'a jamais été mis en évidence qu'une baisse du taux de CD4 augmente le risque de dissémination, ni d'échec au traitement antiparasitaire (46). L'anguillulose sévère n'est pas plus fréquente chez les patients séropositifs au VIH contrairement à ce qu'on pourrait s'attendre. En revanche l'anguillulose sévère survient fréquemment lors du syndrome inflammatoire de reconstitution immune. Ce syndrome survient lors de l'initiation de la thérapie antirétrovirale chez les patients n'ayant pas, au préalable, reçu un traitement contre l'anguillulose (57).

D'un autre côté l'infection à *Strongyloides* contribue à une carence nutritionnelle importante avec anorexie et malabsorption qui se retrouve également lors des cas de SIDA évolués (12).

viii. HTLV1 : Human T-cell Leukemia Virus 1

- **Définition et épidémiologie**

HTLV1 est un virus fréquent aux Antilles, en Amérique du sud, en Afrique et au Japon. On estime entre 10 et 20 millions le nombre de personnes infectées dans le monde. En Guadeloupe il est présent dans 0.34% des dons du sang (58).

- **Mode de transmission**

La transmission se réalise lors de l'allaitement maternel, par les relations sexuelles, les produits sanguins contaminés, seringues ou aiguilles souillées.

- **Physiopathologie**

Ce rétrovirus infecte les cellules B et T ainsi que les macrophages, les cellules dendritiques et endothéliales.

C'est un rétrovirus associé à une reverse transcriptase qui lui permet d'intégrer le génome de l'hôte en se transformant en ADN. Par ce biais il perdure et se multiplie en échappant à la surveillance immunitaire.

- **Clinique**

La plupart des individus infectés par HTLV1 sont asymptomatiques et seulement 5 % des personnes développent des symptômes associés : une atteinte neurologique sévère inflammatoire de type myélopathie, des uvéites, le lymphome T (59)(60)(61). Il est également responsable de certaines manifestations associées aux myélopathies telles que la vessie hyperactive et la dysfonction érectile (60).

- **Co-infection : physiopathologie**

Cette réaction synergique entre *Strongyloides* et HTLV1 s'explique par des mécanismes complexes et seulement partiellement élucidés avec des données parfois contradictoires. Mais la réaction immunitaire provoquée par chacun des deux agents infectieux semble y jouer un grand rôle.

Le rôle immuno-modulateur de HTLV1 est très important dans la genèse de la myélopathie : HTLV1 augmente la production d'interleukine 15 (IL15) dans les lymphocytes, entretenant ainsi la prolifération des lymphocytes T CD8, la synthèse des cytokines et la baisse de l'apoptose des lymphocytes. Ces cellules provoquent une inflammation de la gaine de myéline autour des cellules nerveuses, ce qui est à l'origine de la myélopathie.

HTLV1 provoque une réponse immunitaire médiée par les cellules Th1 ce qui provoque une augmentation de production de cytokine, une prolifération des lymphocytes et une augmentation d'IFN gamma et IFN alpha.

Strongyloide stercoralis quant à lui, provoque une réponse immunitaire de type 2, médiée par les cellules Th2 (Cf paragraphe « physiopathologie ») Le parasite provoque la production IL4 qui en promouvant la réponse immunitaire de type 2 diminue la production immunitaire de type 1.

La coinfection HTLV1-*Strongyloides* ne diminue pas le taux d'IgE anti-anguillule, c'est pourquoi l'utilisation de la sérologie pourrait être utile dans les formes malignes de la maladie parasitaire.

Cependant le taux d'IgE est significativement plus bas, voire devient indétectable lors des anguilluloses malignes.

Les personnes coinfectées par HTLV1 et *Strongyloides stercoralis* ont des niveaux plus bas d'IL4, IL5 et IL13 qui permettent à la cellule T de se différencier en Th2. Il y a donc une production moindre de cellules Th2 et une baisse de la réponse immunitaire de l'hôte contre l'anguillule.

Une étude brésilienne réalisée en 2012 a également démontré que les patients coinfectés HTLV1-*Strongyloide stercoralis* avaient des niveaux plus élevés de TNFalpha et gamma dans un contexte de prolifération de lymphocytes et de cellules Th1. Les taux de TNF alpha remontaient se normalisant après traitement antiparasitaire adapté (59).

Outre la prépondérance féminine, les particularités de cette coinfection résident dans un faible taux d'immunoglobuline E (IgE) et l'absence d'éosinophilie par inhibition de la réponse de type théophylline 2 (Th2) au profit d'une réponse Th1. La diminution de cette réponse immunitaire signifie une diminution de la réponse immunitaire contre le parasite au profit d'une réponse immunitaire tournée vers HTLV1.

- **HTLV1 et *Strongyloides stercoralis* : un facteur de risque**

Le virus T-lymphotropique de type 1 (ou HTLV1) est un facteur significatif de développement d'une anguillulose maligne (36). Il a été mis en évidence que 75% des patients ayant une anguillulose maligne étaient des coinfectés à HTLV1 contre seulement 1% des cas d'anguillulose simple. Il a été mis en évidence une action synergique d'HTLV1 et de l'anguillule.

Un traitement antiparasitaire modifie donc certainement le pronostic des patients coinfectés HTLV1 - *Strongyloides*.

Les patients coinfecteds HTLV1-*Strongyloides* sont plus à risque d'échec du traitement antiparasitaire et de récurrence après traitement. Ce risque de récurrence et d'échec était plus bas en cas de répétition du traitement par Ivermectine (60).

Le lien entre HTLV1 et anguillulose maligne est tel qu'il a récemment été proposé que la charge virale et le taux d'anticorps anti-HTLV-1 soient des marqueurs de risque d'anguillulose sévère (1).

Non seulement HTLV1 favorise la survenue d'anguillulose maligne en cas de coinfection, mais la coinfection avec *Strongyloide stercoralis* est un facteur de survenue précoce de lymphome T induit par HTLV1. En effet les patients coinfecteds développant un lymphome T induit par HTLV1 sont significativement plus jeunes (33)(62). Une des raisons évoquées est que les personnes coinfecteds par HTLV1 et *Strongyloides* sont une population plus importante de cellules CD4⁺CD25⁺ infectées par HTLV1 et des niveaux plus élevés d'ADN proviral circulant, qui favorisent une maladie accélérée.

V. Examens paracliniques

1) L'examen parasitologique.

L'examen de référence reste toujours l'examen parasitologique des selles. Mais l'excrétion des larves dans les selles est irrégulière et peu abondante (souvent moins de 25 larves /gramme de selles) (63).

La recherche de larves dans les selles échoue à faire le diagnostic dans près de 70% des cas. Avec 3 prélèvements sur 3 jours consécutifs, on arrive à faire le diagnostic dans près de 50% des cas et on peut même atteindre 100% si l'on effectue un recueil sur 7 jours (63).

De nombreuses techniques sont utilisées :

- L'examen direct
- L'examen direct avec coloration par solution iodée
- Les techniques utilisant l'hygrotropisme du parasite : la méthode de Baermann et la technique de Harada-Mori.
- La concentration par méthode diphasique : à l'aide de formol, la concentration par la méthode de Baillenger (concentration acide des parasites à l'aide d'acide acétique).
- La culture sur plaque de gélose d'agar agar : la gélose reproduit les conditions idéales à la reproduction du parasite comme dans son cycle de vie libre.

Les méthodes diphasiques augmentent le rendement, mais elles tuent les larves et les larves mortes sont plus difficiles à discerner à faible grossissement.

La méthode de Baermann et le papier filtre Harada-Mori utilisent l'hygrotropisme de *S. stercoralis* pour séparer les larves des matières fécales. Ces méthodes sont beaucoup plus sensibles que les simples frottis de selles, mais elles font rarement partie des procédures standards utilisées dans les laboratoires de parasitologie clinique (63).

Dans la technique Harada-Mori, le papier filtre contenant de la matière fécale fraîche est placé dans un tube à essai avec de l'eau qui est absorbée continuellement par le papier filtre par capillarité. Puis l'incubation à 30° C offre des conditions appropriées pour le développement des larves, qui vont migrer de chaque côté du papier filtre (63).

Dans la procédure Baermann, les selles sont placées sur l'écran de maille ou d'un tissu grossier dans un entonnoir qui est rempli avec de l'eau chaude et relié à un tube fermé

en dessous. Après une heure d'incubation, les larves rampent hors de la suspension fécale et migrent dans l'eau chaude du tube, d'où elles peuvent être collectées par centrifugation (63).

Dans le procédé de culture sur gélose d'agar agar, l'échantillon de selles est placé sur une plaque d'agar nutritif que l'on incube pendant au moins 2 jours. Les larves transportent des bactéries qui en culture dessinent les larves en négatif. (figure 2C).

La culture des larves mobiles de *S. Stercoralis* sur plaque de gélose est laborieuse et prend du temps (exigeant ~2-3 jours), mais elle est plus sensible que d'autres pour la détection de larves dans les fèces.

L'examen de l'aspiration duodénale s'avère très bénéfique et plus sensible que la méthode de Baermann (64). Elle est particulièrement adaptée en cas de suspicion d'anguillulose sévère car permet un diagnostic rapide. Cette méthode a une sensibilité de 76% et de plus le parasite est retrouvé uniquement dans le liquide duodéal (et non dans les matières fécales) dans 67% des cas.

L'aspiration de liquide gastrique et le lavage broncho-alvéolaire peuvent également être très rentables, particulièrement en cas d'anguillulose maligne où la prolifération larvaire est importante (63)(2).

Le test de la chaîne (une gélule contenant une chaîne qui est avalée par le patient et récupérée après quelques heures) a connu une brève période de popularité, mais actuellement, il n'est que très rarement utilisé (63).

La détection de larves de *Strongyloides* est généralement plus facile en cas d'hyperinfestation, car un grand nombre de vers est impliqué dans les anguilluloses sévères. Les larves peuvent être identifiées dans les préparations humides de crachats, le

liquide de lavage broncho-alvéolaire, lavages et brossages bronchiques. Les larves sont alors mobiles et aisément repérées à l'examen microscopique.

Lors des biopsies pulmonaires, ou de l'examen du liquide pleural, les larves peuvent être mises en évidence par des colorations de GRAM, de Papanicolaou, ou d'acido-résistance (63).

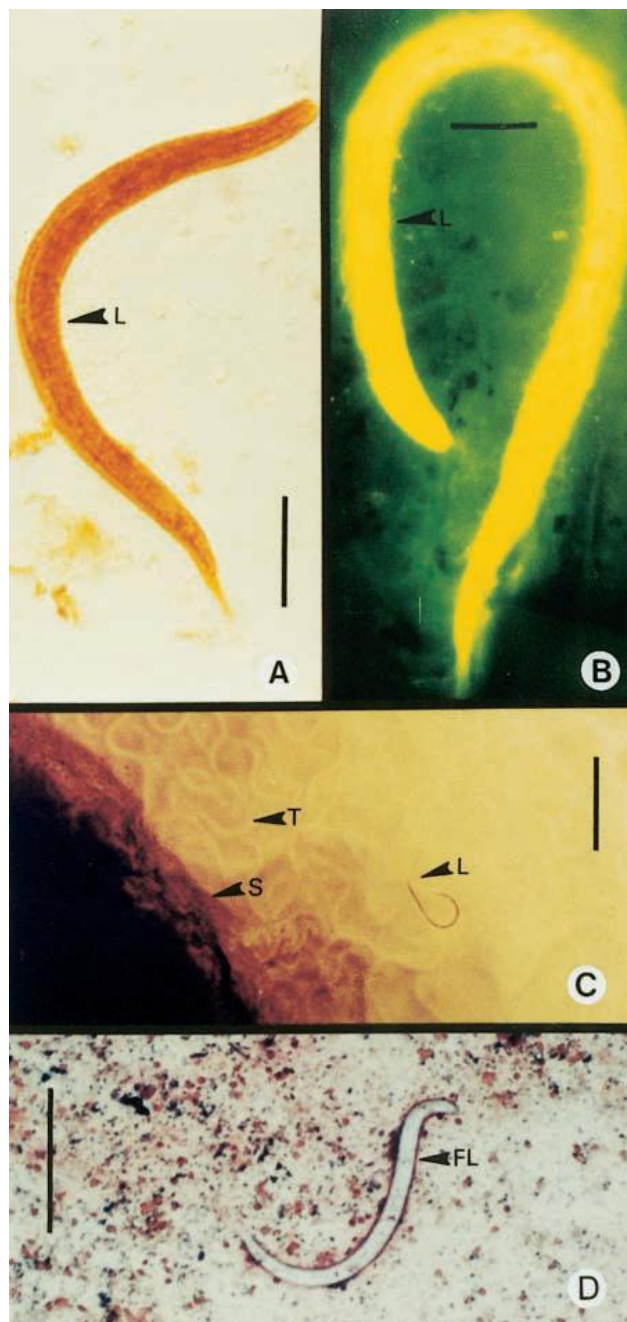


Figure 3 : Illustration des différentes procédures de coloration et de culture pour la détection des larves de *Strongyloides*. **A**, Coloration Lugol de la larve rhabditoïde dans les selles.. Échelle barp25 mm. **B**, Frottis fécal humain coloré avec l'auramine O, montrant la fluorescence jaune-orange de la larve rhabditoïde sous une lumière ultraviolette. Échelle barp25 mm. **C**, Méthode de culture sur plaque d'agar agar. Les pistes laissées par les larves sont marquées (flèches et T). S, échantillon de selles sur plaque de gélose; L, larve ou larves. Échelle barp 250 mm. **D**, la coloration de Gram montrant larves filariformes de *Strongyloides*. Échelle barp 250 mm. (63).

2) L'histologie

Il n'y a pas de recherche ciblant particulièrement le parasite, il s'agit de découvertes fortuites la plupart du temps. Les colorations utilisées sont aspécifiques.

a) Biopsies duodénales

Dans certains cas, l'examen histologique des échantillons de biopsies duodénales ou jéjunale peut révéler *Strongyloides stercoralis* incorporé dans la muqueuse, au fond des cryptes (63). Il peut s'agir d'œufs ou de larves adultes.

L'examen des biopsies duodénales des patients infectés par *Strongyloides* montre souvent une infiltration de la lamina propria par des cellules mononuclées comme des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et, plus majoritairement, des polynucléaires éosinophiles. D'autres lésions aspécifiques peuvent être mises en évidence : œdème muqueux, ulcérations, atrophie villositaire et hypertrophie des cryptes (65)(66).

b) Biopsies gastriques

Le parasite est parfois retrouvé au sein de biopsies gastriques antrales mais jamais dans d'autres régions gastriques. La muqueuse gastrique est le siège d'une inflammation superficielle avec aspect de gastrite aspécifique. Mais il existe des signes d'inflammation profonde avec infiltration de la lamina propria par des lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et surtout des éosinophiles qui sont retrouvés sur toutes les biopsies.

Les autres anomalies sont une atrophie gastrique avec métaplasie présente dans la moitié des cas (65).

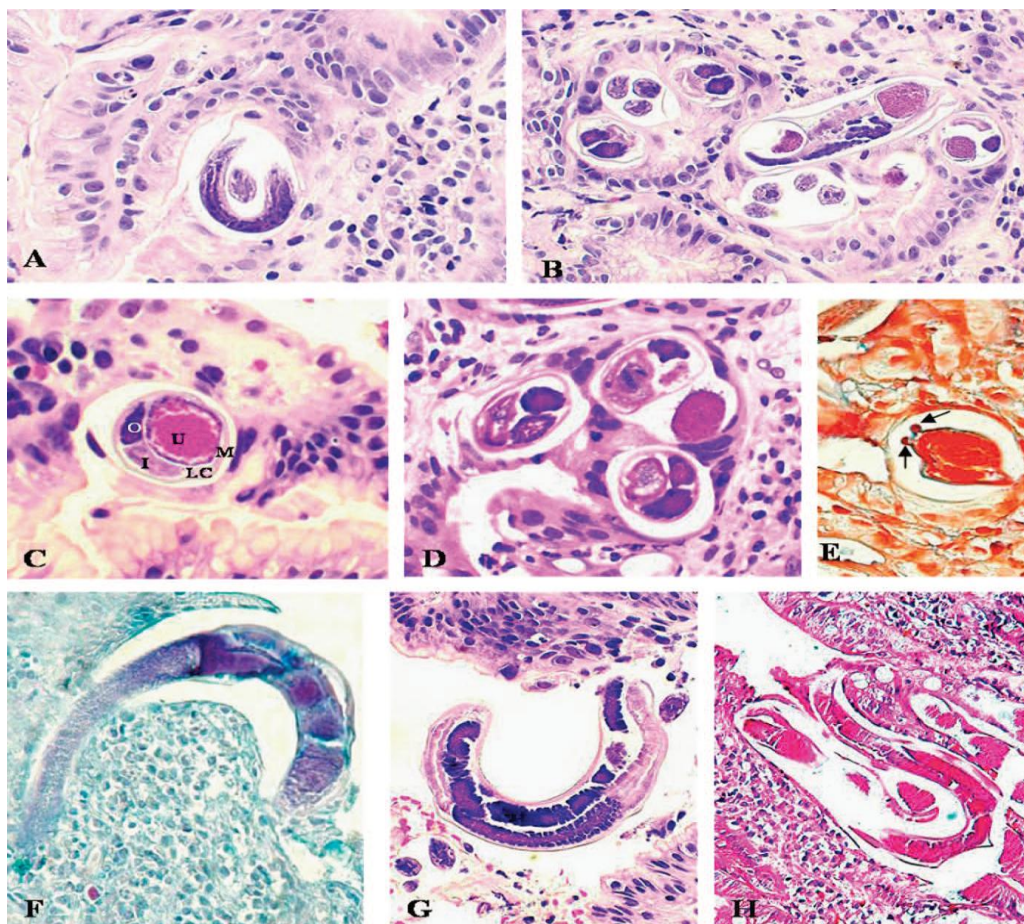


Figure 4 : AspectsparasitologiquesdeStrongyloides stercoralisdans les tissusgastriques et duodénaux.

A : Larve rhabditoïdedéveloppéedans une cryptegastrique(hématoxyline-éosine, grossissement original x 400).

B : Développementdes œufs, des larves et des adultesdans les cryptesgastriques(acide périodique Schiff, grossissement original x 400).

C : Section d'unefemelle adulteemontrantles organes internes. I indiquel'intestin; LC, corde latérale;M, le muscle; O, l'ovaire; etU, l'utérus (acide de Schiff, grossissementoriginal x400).

D : Section des femelles adultes(acide périodique Schiff, grossissement original x400).

E : Une coupe transversaled'une larverhabditoïdemontré les deuxaileslatérales(flèches) (Masson Goldnertrichromie, grossissement original x400).

F, G et H : Trois adultesfemelles deSstercoraliscontenant des œufsa l'intérieur(hématoxyline-éosine, grossissementd'origine x 400) (65).

c) Autres biopsies

Seulement quelques cas d'indentification ont été décrits dans la muqueuse colique.

Dans les cas où des autopsies de patients décédés d'anguillulose disséminées ont été réalisées, on peut retrouver des larves et œufs de *Strongyloides stercoralis* au sein d'adénopathies abdominales, du foie et autres organes.

Mais le lieu privilégié de vie de ce parasite semble être essentiellement duodéal (65).

3) La sérologie

L'examen parasitologique des selles reste l'examen de référence de l'anguillule mais il présente des inconvénients certains : il nécessite plusieurs échantillons de selles, sur plusieurs jours, pour faire un diagnostic correct et il est important de noter que l'échec de détection des larves dans un examen des selles ne signifie pas nécessairement l'absence sans équivoque de l'infection. Il est donc préférable de l'utiliser en zone d'endémie ou bien chez des personnes ayant vécues en zone d'endémie, pour lesquelles la probabilité d'une anguillulose justifiera la mise en œuvre de techniques fastidieuses.

Il y a un grand besoin d'un test sérologique très spécifique et efficace pour *Strongyloides stercoralis*.

- Description

Plusieurs tests immunologiques ont été étudiés au cours des années, avec un succès mitigé, y compris les tests de la peau avec des extraits de larves, l'analyse par immunofluorescence de larves, le test RAST pour l'IgE spécifique de l'anguillule, et un test d'agglutination de particules de gélatine (63).

Un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoabSorbent Assay) pour détecter l'IgG anti-anguillule dans le sérum à l'aide d'un extrait brut des larves filariformes de *S. stercoralis* est disponible. La sensibilité et la spécificité de ce test ELISA peuvent être améliorées si les échantillons de sérum sont pré-incubés avec des antigènes d'*Onchocerca* avant le test (63).

- Points faibles

La question de la spécificité de ce test ELISA a été examinée à de nombreuses reprises, avec des résultats variés et discordants. Historiquement, il est admis dans l'étude de Genta (67) que ce test ELISA était sensible à 88%, et spécifique à 99%, et il y avait une valeur prédictive positive et négative de 97% et 95%, respectivement.

Mais dans une autre étude, en utilisant des modèles statistiques state-of-the-art, sur des réfugiés indochinois au Canada, le test ELISA a montré une sensibilité à 95%, et une spécificité de seulement 29%. Par ailleurs cette étude montre des valeurs prédictives positives et négatives de 30%, et 95 %, respectivement (68).

Cette méthode reste donc considérée comme peu spécifique avec des risques de réactions croisées à d'autres filaires.

D'autre part, il existe un risque de faux négatifs chez les patients co-infectés HTLV1 ou immunodéprimés pour d'autres raisons (déficit en immunoglobuline de type E notamment) (38) mais ces résultats sont très discutés par certains auteurs qui sont prêts à affirmer que la sérologie, en définissant des seuils précis, peut être le meilleur moyen de diagnostiquer cette parasitose (69). Son utilisation diagnostique reste donc marginale et non recommandée actuellement.

La difficulté dans le calcul des paramètres d'efficacité de diagnostic peut être attribuée à l'absence d'un étalon-or pour le diagnostic définitif de l'infection à *Strongyloides*(63).

Dans les études basées sur la population, il est largement admis que l'examen des selles sous-estime généralement la prévalence de l'anguillule, tandis que l'examen sérologique surestime cette prévalence, les valeurs de la sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives du test seront différentes selon le type de sérologie utilisée (pré-trempage préalable avec des antigènes d'*Onchocerca*...) (70).

En outre, la mise en évidence d'anticorps, même lorsqu'elle est correcte, ne permet pas de faire la différence entre le passé et le présent de l'infection; et il est difficile dans de nombreux cas de savoir si oui ou non une auto infection de bas niveau se poursuit. Ceci, principalement parce que les niveaux d'anticorps restent détectables pendant des années après le traitement vermifuge (63).

La recherche d'anticorps anti-*Strongyloides* est biaisée par une réactivité croisée avec d'autres helminthiases, dont la filariose à *Loa Loa*, l'ascaridiose, et la schistosomiase aiguë. Mais pour la population générale aux États-Unis ou en Europe occidentale, ceux-ci font rarement partie du diagnostic différentiel de l'anguillulose symptomatique (63). Toutefois, il n'en va pas de même à l'égard des anciens combattants et les voyageurs internationaux, parce que ces populations peuvent avoir été exposées à des antigènes à réaction croisée d'autres helminthes lors d'un voyage en zone d'endémie.

En outre, les helminthes responsables de ces réactions croisées ont la capacité de persister à long terme chez l'hôte avec une tendance à produire des anticorps circulants qui peuvent être détectés pendant de nombreuses années après l'exposition et entretenir ainsi une sérologie positive malgré une éradication complète de l'anguillule(62).

Sur un plan pratique, ce test ELISA est peu susceptible d'être distribué en grande

quantité, du fait des difficultés rencontrées pour sa réalisation : nécessité d'un approvisionnement constant en larves de *Strongyloides* adulte nécessaire pour obtenir la préparation d'antigène brut. Une offre abondante d'antigènes *Onchocerca* est également requise pour le pré trempage précédant le test ELISA.

La valeur principale de l'examen sérologique est qu'il pourrait être un bon test de dépistage : s'il est positif, il peut stimuler des recherches plus approfondies du parasite (63).

Pour améliorer le sérodiagnostic de *Strongyloides stercoralis*, un certain nombre de protéines de surface ou des produits d'excrétion et de sécrétion de larves infestantes de *Strongyloides* ont été identifiées. Certaines sont présentées pour être immunoréactives avec des échantillons de sérum humain infecté. Mais il existe une variabilité considérable de ces protéines : le nombre de bandes réactives varie de 1 à 118. Les protéines antigéniques les plus importantes de *Strongyloides stercoralis* semblent être celles de 28, 31 et 41 kDa. Mais la spécificité de ces antigènes n'a pas encore été testée. Deux antigènes recombinants *stercoralis* S., 5a et 12a, qui ne présentent pas de réactivité croisée avec des échantillons de sérum provenant de patients avec des infections intestinales de nématodes filaires ou non strongyloïdien, ont également été identifiés.

Trois autres de ces antigènes appelés P1, P4, P5 ne présentent également aucune immunoréactivité avec des échantillons de sérum obtenus à partir de personnes infectées par les *Schistosomes*, les parasites filaires, les *Ankylostomes*, et *Onchocerca* (63). Ces antigènes sont : oxoglutarate déshydrogénase (P1), une phosphatase alcaline (P3), et l'isocitrate déshydrogénase (P4) (71). Mais les recherches d'approfondissement n'ont pas abouti. Il persiste donc des réactions croisées avec d'autres helmintiases comme l'ankylostomiase ou autres filaires (72).

4) La PCR : une nouvelle méthode de détection.

Récemment une méthode de recherche d'anguillule dans les selles utilisant une PCR (polymérase chain reaction) ciblant une sous-unité d'un gène ARN de ribosome spécifique de l'anguillule a été développé pour la recherche dans les selles (2).

Le système d'immunoprécipitation de la luciférase est basé sur des antigènes recombinant avec une sensibilité proche de 100% ce qui pourrait être une alternative prometteuse dans le diagnostic de routine de l'anguillule.

Un essai a montré spécificité de 100% lorsqu'il est utilisé sur un grand panel d'ADN issu d'échantillons fécaux contaminés. Des études sont encore en cours pour valider cette nouvelle méthode qui semble très prometteuse mais sa sensibilité reste encore à définir de façon plus précise car elle semble très variable d'une étude à l'autre et selon les concentrations larvaires des selles. En effet, lorsque cette méthode est appliquée à des échantillons de selles dans le nord du Ghana, la sensibilité de la PCR ARNr SSU par rapport à l'épreuve Baermann ou coproculture était de 86% ou 91%, respectivement (73)(74).

Dans les échantillons qui étaient positifs par la méthode de Baermann et par culture sur plaque d'agar, la PCR a montré une sensibilité de 100%. Mais lors des tests effectués sur les échantillons de selles qui étaient discordants par Baermann et les méthodes de culture, la sensibilité était plus faible(73). Lorsque le taux de larve est faible la sensibilité de la PCR était moindre : seulement 15% des échantillons de selles avec une faible charge des larves ont été jugés positifs par PCR dans une étude réalisée au Bangladesh. Lors de sa conception, la technique de PCR dans les selles a été évaluée chez des écoliers asymptomatiques au Cambodge et a montré 88,9% de sensibilité et une spécificité de 92,7% par rapport à la combinaison de la méthode de Baermann et la

culture sur gelose d'agar (appelée aussi Koga-agar) comme l'étalon-or. Une sensibilité plus faible a été constatée pour les échantillons avec des résultats discordants par des procédés classiques. Cependant, des échantillons de PCR-positives supplémentaires ont été trouvés dans les échantillons qui étaient négatifs par la méthode de Baermann et Koga-Agar.

Une étude plus récente réalisée à Sao Paulo a montré une sensibilité de 90% dans les échantillons de selles qui étaient déjà positifs lors de la culture sur plaque d'agar mais il existait de nombreux faux – positifs liés à de probables réactions croisées (75).

D'autre part, plusieurs études montrent qu'il existerait entre 0 et 44% de faux négatif lié à la présence dans les selles d'inhibiteur de la PCR,(76) mais les résultats de la PCR avaient pu être améliorés par l'utilisation de alpha caséine (77)

Malgré ces quelques points négatifs, et étant donné que les méthodes de concentration parasitaire et de culture parasitaire sont plutôt laborieuses, chronophages, et nécessitant d'être répétées sur plusieurs échantillons de selles fraîches pour être sensibles - or les anguillules sont relativement rares en occident – le diagnostic moléculaire pourrait être une méthode de dépistage alternative intéressante.

De plus, la grande sensibilité de la PCR pourrait s'expliquer par la détection de l'ADN des larves mortes avant l'arrivée des échantillons par courrier ordinaire, alors que la technique de Baermann ou coprocultures sont tributaires de la présence de larves vivantes. Cette méthode pourrait donc être réalisée dans un seul laboratoire de référence à partir des échantillons de selles provenant de toute la France, évitant ainsi les frais de développement de la PCR dans des zones non endémiques.

5) Les examens radiologiques

Les méthodes radiologiques ne peuvent mettre en évidence que des éléments indirects de la présence de l'anguillule, ils ne peuvent poser le diagnostic d'anguillulose qui repose sur les examens microbiologiques. Les examens radiologiques permettent avant tout d'éliminer un diagnostic différentiel de l'anguillulose en faisant le bilan des douleurs abdominales, d'un syndrome de détresse respiratoire ou d'une profonde altération de l'état général.

Les résultats des radiographies pulmonaires sont généralement variables : les infiltrats pulmonaires, lorsqu'ils sont présents, peuvent être alvéolaires ou interstitiels, diffus ou focaux, unilatéraux ou bilatéraux. La fibrose pulmonaire, des excavations pulmonaires, et la formation d'abcès ont également été rapportées (63). L'aspect variable des radiographies du thorax est dû à différents types de surinfection bactérienne, en particulier par les bacilles à Gram négatif. Ces aspects peuvent également se retrouver lors d'un scanner thoracique.

Le scanner et l'échographie abdominale peuvent mettre en évidence une dilatation ou un épaississement des anses grêles proximales en lien avec un iléus paralytique. D'autres signes indirects comme des adénopathies abdominales peuvent être également associés. Dans le cas d'infection bactériologique concomitante le scanner permet de mettre en évidence un foyer infectieux.

6) Les examens biologiques

L'hyperéosinophilie est classiquement retrouvée dans les parasitoses intestinales. Mais dans l'anguillulose, elle est inconstante et de nombreuses études ont montré que l'absence d'hyperéosinophilie ne permet pas d'exclure le diagnostic (12).

L'éosinophilie est augmentée (supérieure à 500 cellules / mm³) chez les patients asymptomatiques par rapport à ceux qui étaient symptomatiques.

Les IgE, bien que jouant un rôle dans la réaction immunitaire contre le parasite ne sont augmentées dans le sang des personnes infectées que dans 10% des cas (78).

VI. Traitement

L'anguillulose est une infection difficile à traiter parce que, pour de nombreuses helminthiases, un traitement est considéré comme suffisant si la charge parasitaire est en dessous du niveau à partir duquel les symptômes se développent. Avec *Strongyloides stercoralis*, cependant, seule une éradication complète des parasites élimine le danger d'une anguillulose potentiellement grave, en sachant que tout anthelminthique vraiment efficace doit tuer toutes les larves L3 responsables de l'auto-infestation, qui sont relativement résistantes aux agents chimiques (63).

En outre, la faible sensibilité du diagnostic par examen des selles rend encore plus difficile la détermination de l'efficacité thérapeutique, car une vraie guérison ne peut être prononcée sur la base des résultats négatifs d'un examen des selles suivi seul.

1) Les molécules disponibles

Il existe 6 molécules principales décrites dans le traitement de l'anguillulose :

- Flubendazole
- Thiabendazole
- Albendazole
- Mebendazole
- Ivermectine
- Cambendazole

a) **Le Flubendazole (FLUVERMAL ®)**

i.Efficacité :

Le Flubendazole n'est plus utilisé en première intention aujourd'hui car son efficacité est limitée dans le traitement de l'anguillulose. L'efficacité du Flubendazole sur *Strongyloides stercoralis* est d'environ 43% (79)

Il est encore utilisé de façon importante dans la sphère vétérinaire avec une bonne efficacité décrite chez les animaux.

ii. Galénique

Il est fabriqué sous de multiples formes (sirop et comprimés) ce qui rend son absorption plus aisée chez les patients présentant une anguillulose sévère, compliquée de pseudo-occlusion duodénale

.

iii. Indications

Il est utilisé pour éliminer les oxyures, les ascaris, les trichocéphales ou les ankylostomes notamment chez l'enfant (80).

iv. Posologie

La dose habituelle est de 200mg en deux prises pendant une durée de 3 jours.

v. Tolérance et contre-indications

La tolérance est excellente et il présente très peu d'effets secondaires. Cependant il n'est pas utilisable chez la femme enceinte ou allaitante.

vi. Pharmacodynamie

C'est un antihelminthique à large spectre appartenant à la classe des imidazolés. Il est actif sur les nématodes: oxyures, ascaris, trichocéphales, ankylostomes, par blocage des mécanismes d'absorption nutritive des vers.

vii. Sa pharmacocinétique :

Après administration orale de 100 mg de Flubendazole marqué, l'élimination se fait essentiellement par les selles durant les 3 jours qui suivent la prise.

Du fait de sa faible absorption, les taux plasmatiques et l'élimination urinaire sont négligeables à cette posologie.

Du fait de sa faible efficacité, il a été remplacé par l'Albendazole (ZENTEL ®) et le Thiabendazole (MINTEZOL®).

b) Le Thiabendazole (MINTEZOL®)

i. Posologie

Une dose de 25 mg/kg répétée quatre fois de suite permet une bonne efficacité (de 75 à 96 % selon les études (81)), avec une tolérance améliorée (5 % d'effets indésirables).

ii. Indications

Les indications étaient : l'anguillulose, la trichinose (*Trichinella spiralis*) et la toxocarose.

iii. Efficacité

Le Thiabendazole a commencé à être utilisé comme antihelminthique en 1963 avec une efficacité prouvée sur *Strongyloides stercoralis* en 1967.

iv. Tolérance et contre-indications.

La tolérance est appréciée très différemment selon les séries puisque des effets indésirables peuvent être relevés dans 5 à 50 % des cas. Il pouvait s'agir d'incidents bénins et transitoires survenant dans les deux à trois heures qui suivent l'ingestion : manifestations digestives - nausées, douleurs abdominales voire plus rarement vomissements - ou neurologiques : céphalées et vertiges qui peuvent donner une sensation pseudo ébrieuse. Des manifestations hallucinatoires peuvent également survenir. Des observations d'épidermolyse aiguë ont été rapportées. Au plan hépatique, quelques épisodes modérés de cholestase ictérique ou anictérique ont été décrits (80).

Ces manifestations surviennent essentiellement en cas de doses unitaires élevées et une administration sur une période prolongée. Leur apparition est favorisée par l'ingestion d'alcool ou de bases xanthiques (thé, café...).

Il est contre-indiqué durant le 1^{er} trimestre de la grossesse comme tous les imidazolés du fait de l'effet tératogène.(82).

v. Pharmacodynamie

Le Thiabendazole est actif sur un grand nombre de nématodes intestinaux de l'homme ou des animaux domestiques. Il agit aussi bien sur les larves que sur les vers matures (83)

Outre son activité antitubuline, il inhibe la fumarate réductase mitochondriale des parasites.

vi. Pharmacocinétique

L'absorption se fait au niveau de la muqueuse intestinale avec une concentration plasmatique maximale atteinte après seulement 1 à 3 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale (87 %) et le reste dans les fèces. La quasi-totalité (94 %) de la dose ingérée disparaît dans les 5 jours.

Le Thiabendazole a été délaissé au profit de l'Ivermectine (STROMECTOL®), il n'est plus utilisé en France actuellement (84)(85).

c) L'Albendazole (ZENTEL®)

L'Albendazole a commencé à être utilisé en 1983.

i. Galénique

L'Albendazole est un comprimé d'administration orale exclusive, au moment des repas.

ii. Posologie

La posologie dans le traitement l'anguillule est de 400mg par jour en une prise pendant 3 jours.

iii. Indications

L'Albendazole a été utilisé comme traitement de référence de l'anguillulose jusqu'en 1999 date de mise en circulation de l'Ivermectine.

C'est un antihelminthique à large spectre avec actuellement une indication pour les principales helminthiases : Oxyurose (*Enterobius vermicularis*), Ascaridiose (*Ascaris lumbricoïdes*), Ankylostomose (*Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*), Trichocéphalose (*Trichuris trichiura*), Anguillulose (*Strongyloides stercoralis*), Taeniasis (*Taenia saginata*, *Taenia solium*), Giardioses (*Giardia intestinalis* ou *duodenalis*) de l'enfant, Trichinellose (*Trichinella spiralis*).

iv. Efficacité

Son efficacité dans le traitement de l'anguillulose est de 42 à 100 % selon les études et les doses administrées (400 à 800mg) (81)(86).

v. Tolérance et contre-indication

Les effets secondaires principaux sont les douleurs épigastriques, et des diarrhées à forte dose (82).

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'Albendazole ou à l'un des composants. Ce médicament reste déconseillé pendant la grossesse.

Du fait de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la possibilité de survenue de leucopénie, de pancytopenie ou d'augmentation des transaminases (en particulier lors de l'administration de doses élevées, comme c'est le cas dans le traitement de la trichinellose), une surveillance de la numération formule sanguine et des fonctions hépatiques est préconisée en début de traitement.

vi. Pharmacodynamie

L'Albendazole est un carbamate de benzimidazole. Il agit sur les nématodes, les cestodes et certains protozoaires. L'Albendazole agit sur le cytosquelette des helminthes en inhibant la polymérisation des tubulines et leur incorporation dans les microtubules, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort. Il diminuerait l'activité de l'adénosine tri phosphate (ATP) bloquant ainsi la production intra cellulaire d'énergie et la mort de la cellule (2).

vii. Pharmacocinétique

Il est absorbé au niveau de l'intestin grêle et présente une élimination urinaire.

Après administration orale, la faible proportion d'albendazole absorbée (< 5 %) est métabolisée en albendazole sulfoxyde et sulfone. La concentration plasmatique en

sulfoxyde qui est le métabolite actif circulant prépondérant atteint son maximum environ deux heures et demie après l'administration.

La demi-vie plasmatique du sulfoxyde d'albendazole est de 8 heures 30.

Le sulfoxyde d'albendazole et ses métabolites semblent être éliminés principalement par voie biliaire et pour une faible proportion par voie urinaire (83)(80).

d) Le Mebendazole (VERMOX®).

Le Mebendazole, appartient également à la famille des imidazolés comme l'Albendazole et de Thiabendazole.

Ce médicament n'a plus l'AMM dans le traitement de l'anguillulose et son utilisation n'est plus autorisée aux Etats-Unis depuis 2011 (25).

i. Galénique

La forme commerciale connue en France est le VERMOX®.

ii. Posologie

Les doses utilisées vont de 200mg/j en 2 prises pendant 5 jours chez l'adulte(64). Cette dose devait être répétée 1, 3 et 4 semaines après afin de réaliser l'éradication du parasite.

iii. Indications

Les indications actuelles de ce traitement sont : *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, et l'ankylostomiase duodénale ainsi que *Necator americanus*.

iv. Efficacité

Son efficacité est très variable concernant l'éradication parasitaire des *Strongyloides*. En effet, en cas d'anguillulose sévère, cette molécule est très mal absorbée.

v. Tolérance

La seule contre-indication est l'hypersensibilité et le 1^{er} trimestre de grossesse.

vi. Pharmacodynamie

Il agit par inhibition de la formation de microtubules et cause une diminution de la concentration intra-parasitaire de glucose.

vii. Pharmacocinétique

L'effet indésirable le plus grave et fréquent est l'hépatite cytolytique avec insuffisance hépatique sévère, particulièrement lors de l'utilisation à haute dose ou prolongée. (64)

e) **L'Ivermectine (STROMECTOL ® MECTIZAN®)**

i. **Galénique**

L'Ivermectine est un comprimé blanc de 3 mg.

ii. **Posologie**

La posologie recommandée est de 200 µg/kg, en prise unique.

iii. **Indications**

Il est actuellement indiqué dans le traitement de l'anguillule gastro-intestinale et donc par défaut de l'anguillulose sévère. Il est également utilisé dans le traitement de la filariose à *Wuchereria bancrofti* et de la gale sarcoptique humaine.

iv. **Efficacité**

Le traitement avec une dose unique d'Ivermectine de 200 microgrammes par kilogramme de poids corporel s'est montré efficace et bien toléré chez les patients dont l'immunité est normale et chez qui l'infestation par *Strongyloides stercoralis* est limitée au tube digestif.

L'efficacité et les modalités d'emploi de l'Ivermectine dans le traitement de l'anguillulose chez les sujets immunodéficients n'ont pas été établies par des études cliniques adaptées. Des cas rapportés évoquent la persistance d'un risque d'infestation massive après une dose unique d'Ivermectine en particulier chez ce type de patients.

v. Tolérance et contre-indications

L'Ivermectine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration d'Ivermectine semblent corrélées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant traitement. En cas d'infestation par *Loa Loa*, le taux de microfilaires présentes dans le sang est le plus souvent élevé ce qui prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables sérieux. Des troubles neurologiques centraux (encéphalopathies) ont rarement été décrits chez des sujets traités par Ivermectine et porteurs d'une forte microfilarémie à *Loa Loa*. Par conséquent, dans les zones d'endémie à *Loa Loa*, des précautions particulières devront être adoptées avant traitement par Ivermectine.

Il est décrit de nombreux effets indésirables lors du traitement par Ivermectine des microfilaires : réaction de Mazzotti (réactions cutanées et/ou systémiques de sévérité variable et aussi des réactions oculaires lors du traitement de la Loase. Il est probable que ces manifestations soient liées à un processus inflammatoire déclenché à la suite de la mort des microfilaires et de la libération de produits de dégradation. Un choc toxique lié à la lyse des anguillules durant le traitement a été mis en cause dans les décès au décours de traitement de l'anguillulose dans une étude menée en 2008 (87) . Il n'a pas été mené d'études spécifiques d'interactions (83).

vi. Pharmacodynamie

L'Ivermectine est un dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Elle présente une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et

musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites. L'Ivermectine interagit également avec d'autres canaux chlorures ligand-dépendants que celui faisant intervenir le neuromédiateur GABA (acide gamma-amino-butérique).

Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants. Les avermectines n'ont qu'une faible affinité pour les autres canaux chlorures ligand-dépendants. Elles ne passent pas facilement la barrière hémato méningée.

vii. Pharmacocinétique

Le pic moyen de concentration plasmatique du composé principal (H2B1a) observé environ 4 heures après administration par voie orale d'une dose unique de 12 mg d'Ivermectine en comprimé est de 46,6 ($\pm$ 21,9) ng/ml.

La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon globalement proportionnelle. L'Ivermectine est absorbée et métabolisée dans l'organisme humain. L'Ivermectine et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces alors que moins de 1 % de la dose administrée est excrété dans les urines. Une étude *in vitro* réalisée sur des microsomes hépatiques humains suggère que le cytochrome P450 3A4 serait le principal isoforme impliqué dans le métabolisme hépatique de l'Ivermectine. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'Ivermectine est de 12 heures environ et celle des métabolites est d'environ 3 jours.

Les études précliniques suggèrent que l'Ivermectine utilisée aux doses orales thérapeutiques n'inhibe pas de façon significative le CYP3A4 (IC 50 = 50 µm), ni les autres enzymes du CYP: 2D6, 2C9, IA2 et 2E1.

f) Le Cambendazole (CAMBEN ®)

Le Cambendazole fait partie des médicaments utilisés dans le traitement de l'anguillulose. C'est un dérivé imidazolé. Il est utilisé à la dose de 5 mg/kg. Actuellement, on ne peut s'en procurer qu'en Amérique du sud (88), il n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché en Europe occidentale.

2) Les schémas thérapeutiques. Le traitement de l'anguillulose maligne :

Absence de référentiel.

Actuellement le traitement de l'anguillulose maligne ne diffère pas du traitement de l'anguillulose simple dans les recommandations du collège d'infectiologie française (43).

Cependant de nombreux schémas thérapeutiques sont décrits :

- L'administration prolongée d'Ivermectine sur 5 à 7 jours (89).
- L'administration d'Ivermectine jusqu'à l'obtention d'examens parasitologiques des selles négatifs, pendant au moins 2 semaines (38).
- L'utilisation d'Albendazole 400mg durant 3 à 7 jours (90).
- Association de Ivermectine + Albendazole (dans plusieurs cas cliniques) (89).

- Il a également été suggéré de diminuer de dose d'Ivermectine dans l'iléus paralytique et de l'administrer par voie parentérale. Cette forme parentérale n'est actuellement pas commercialisée chez l'homme et ne dispose pas de l'AMM. Seul l'usage vétérinaire est toléré et quelques études ont été menées notamment pour permettre le traitement des patients dont l'absorption des traitements est compromise : iléus paralytique lié à l'anguillulose maligne avec altération de la muqueuse du grêle. Des études et des cas cliniques utilisant cette forme n'ont montré pas ou peu de bénéfices (38)(91)(92)(93). L'utilisation de cette galénique n'est donc pas utilisée en raison de l'absence de connaissance précise, dans les cas d'anguilluloses sévères, de la pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que de l'efficacité réelle (92). De plus il semblerait dans les rares études menées sur le sujet que les concentrations plasmatiques sont particulièrement variables, souvent en dessous des seuils thérapeutiques connus, certainement à cause d'une clairance plus importante favorisée par l'hypoalbuminémie car l'Ivermectine est fortement liée aux protéines (94)(article 84).
- La voie rectale a été décrite à plusieurs reprises dans des cas cliniques canadiens et américains. Cette galénique était fabriquée par la pharmacie de l'établissement participant à cette étude à partir de comprimés oraux, afin d'obtenir des suppositoires de 200 ug/kg avec une osmolarité à 230 mOsm/kg (95). Les dosages de la concentration d'Ivermectine étaient variés, la cinétique de l'absorption et la pharmacodynamique restent donc inconnues (92). Cette voie d'administration pose le problème des patients présentant un syndrome diarrhéique associé à des vomissements où l'absorption des 2 galéniques (orale et rectale) est peu performante.

- Administration d'Ivermectine par sonde naso-gastrique en cas de vomissement : cette voie est parfois décrite mais peu étudiée. Dans certains cas cliniques, elle est rapidement évoquée avant d'utiliser une autre voie d'administration en raison de l'absence d'amélioration clinique et la persistance d'anguillules sur les prélèvements biologiques (95)(92).

Les mesures associées au traitement antiparasitaire jouent également un rôle crucial : arrêt ou diminution des traitements immunosuppresseurs, le traitement des infections bactériennes concomitantes.

La répétition du traitement à plusieurs semaines d'intervalle est recommandée dans la littérature et certaines publications préconisent un traitement mensuel (35) ou trimestriel (89) par Ivermectine (15).

3) La prophylaxie

La prophylaxie individuelle repose sur le port de chaussures en zone d'endémie. Mais la méthode la plus efficace consiste à réduire la source d'infestation : la contamination des sols peut être évitée par la construction de latrines. Cette prévention collective s'intègre plus globalement dans la lutte contre le péril fécal qui nécessite des moyens financiers et une volonté politique (1).

Il n'existe pas de recommandation, pour le moment, à réaliser des traitements systématiques et répétés de la population. Seul le traitement éradicateur systématique avant tout traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur chez les personnes séjournant ou ayant séjourné en zone d'endémie est recommandé.

VII. Pronostic

Le pronostic de l'anguillulose simple est favorable avec un traitement antiparasitaire adapté.

Le taux de mortalité d'une anguillulose disséminée, en l'absence de traitement, approche les 100%.

Avec des mesures réanimatoires adaptées et un traitement antiparasitaire, ce taux de mortalité reste de presque 60%.

Les bactériémies associées à l'anguillulose disséminée sont particulièrement sévères et la mortalité est estimée entre 25 et 90% selon les études malgré un traitement adapté. (12)(96)(97).

Une des hypothèses avancées pour expliquer le décès des patients en cours de traitement était le risque de lyse parasitaire massive occasionnant un « choc toxinique » avec défaillance multiviscérale.

En effet, lors de l'anguillulose sévère, les larves d'anguillule peuvent être installées dans les organes. Les polynucléaires éosinophiles sont augmentés principalement durant les phases de migration du parasite au sein de l'hôte, mais lorsque les larves sont installées dans les organes, le nombre d'éosinophiles circulants est normal. Or durant le traitement, il existe une lyse parasitaire plus importante avec libération d'une grande quantité de matériel antigénique pouvant entraîner une activation et dégranulation majeure des éosinophiles provoquant un « choc toxinique » pouvant aller jusqu'à la défaillance multiviscérale (87). C'est d'ailleurs le cas pour la Loase (98).

B – TRAVAIL PERSONNEL

I Matériel et méthode

1) Problématique.

Au vu des résultats médiocres des traitements antiparasitaires et des problèmes liés à l'administration de traitements exclusivement oraux chez des patients présentant un iléus paralytique, le service de gastro-entérologie du CHU de Pointe-A-Pitre a mis au point un traitement en trois phases :

La première est destinée à lever l'iléus paralytique par l'administration de Flubendazole. En effet la solution orale de Flubendazole peut être administrée par instillation endoscopique, directement dans le duodénum, qui reste le premier réservoir parasitaire de l'anguillule. Les instillations se déroulent de la façon suivante : Les instillations sont répétées tous les 2 à 3 jours, jusqu'à la levée de l'iléus. La levée de l'iléus est identifiée endoscopiquement lorsqu'aucune stase gastrique n'est retrouvée lors de l'exploration gastrique.

Cette première phase peut-être réalisée en sublingual (il existe une forme spécifique de Flubendazole sublingual), à la dose de 100 mg, matin et soir pendant 2 jours. Ces 2 modes d'administration sont très utiles si l'état clinique du patient est critique, imposant la réalisation rapide et précoce du traitement, mais aussi, si l'endoscopie n'est pas réalisable dans les meilleurs délais ou inaccessible.

Si l'état général du patient et ses symptômes le permettent, cette première phase peut-être réalisée par voie orale classique.

C'est ensuite que sont réalisées les 2 autres phases du traitement :

- Albendazole 400mg : 1 comprimé le soir pendant 3 jours. En cas de réaction immunoallergique liée à la lyse massive des anguillules lors de ce

traitement, il est prudent d'espacer les prises, voire de suspendre plusieurs jours le traitement, ou même d'y associer une corticothérapie à faible dose et de courte durée dans le but de diminuer la réaction immunitaire intense et souvent délétère qui se produit lors de la lyse parasitaire.

- Ivermectine : dose unique de 200 µg/kg, qui devra être répétée 15 jours plus tard et qui constitue la dernière phase de ce schéma thérapeutique.

Ce schéma thérapeutique permet une augmentation graduelle et progressive des traitements, du moins efficace (le Flubendazole), vers le plus efficace (l'Ivermectine).

La bonne tolérance et l'efficacité de ce schéma thérapeutique ont été évaluées lors d'une étude préliminaire chez 9 cas réalisée dans notre service au CHU de Pointe-à-Pitre en 2008 (87).

2) Anguillulose maligne et traitement triphasé : l'étude préliminaire réalisée en 2008 au CHU de Pointe-A-Pitre.

Trente-quatre patients ont été hospitalisés pour une anguillulose, 9/34 patients (26 %) ont présenté une forme maligne, d'âge moyen $67 \pm 10,2$ ans (53 - 76), sex ratio : 7/9. L'activité professionnelle était connue pour 7/9 cas (78 %), il s'agissait d'ouvriers en bâtiment ou d'exploitants agricoles. Tous les patients (100 %) étaient hospitalisés pour altération de l'état général et vomissements avec amaigrissement de 10 kg/mois. Quatre patients (44 %) présentaient un syndrome occlusif et 3/9 (33 %) une hémorragie digestive. Huit patients (88 %) présentaient au moins un facteur d'immunodépression, la sérologie HTLV1 était positive dans 7/9 cas (78 %). Tous les patients sauf un (décédé précocement) ont bénéficié d'une endoscopie digestive trouvant une duodénite et la présence du parasite par aspiration duodénale. Trois patients (33 %) sont décédés (1

avant le traitement, 1 d'une autre cause à distance de l'hospitalisation, 1 seul de l'anguillulose maligne malgré le traitement qui est resté incomplet). Six patients (66 %) ont reçu une administration sublinguale de Flubendazole, dans 4 cas, ou une instillation endoscopique, dans 2 cas, associée en début de traitement à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Dans un second temps, nous avons procédé à une utilisation des antihelminthiques par augmentation graduelle de leur efficacité : l'Albendazole puis l'Ivermectine. Le but est de limiter les décès au décours du traitement, et qui pourraient être liés à une probable lyse parasitaire avec choc toxinique, comme c'est le cas pour la Loase (98). Aucun d'entre eux n'est décédé (87).

Cette étude mettait en évidence l'efficacité du traitement triphasé dans l'anguillulose maligne, mais une étude à plus grande échelle était nécessaire afin de confirmer cette hypothèse, or l'anguillulose maligne reste un phénomène rare (2% des anguilluloses environ).

3) Schéma de l'étude :

Le but de l'étude actuelle est donc de comparer l'efficacité à long terme de ce schéma triphasé par rapport aux autres traitements utilisés, afin d'envisager de nouvelles recommandations thérapeutiques dans le traitement de l'anguillulose maligne.

Le service de gastro-entérologie ayant développé un schéma plus complexe qui n'est pas forcément utilisé par les autres services il était logique de le comparer aux traitements utilisés dans les autres services et antérieurement.

Nous avons donc réalisé une étude, rétrospective, monocentrique comparative de 2 schémas thérapeutiques : un schéma triphasé versus « les autres traitements » de

l'anguillulose maligne, entre 1994 à 2015 au CHU de Pointe-A-Pitre, dans les services de Gastro-entérologie, Maladies infectieuses et Dermatologie, Pneumologie et Réanimation.

4) Hypothèse principale.

L'hypothèse principale était, que le traitement triphasé est plus efficace que les autres traitements de l'anguillulose sévère.

5) Objectif principal

Evaluer comparativement l'efficacité à court terme de deux protocoles thérapeutiques (Traitement triphasé progressif versus autres traitements) en termes de survie. Le but est d'évaluer l'efficacité du traitement triphasé par rapport aux autres traitements de l'anguillulose sévère, utilisés au CHU de Pointe-A-Pitre dans les services de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Gastro-Entérologie, Pneumologie et Réanimation.

Le critère de jugement principal sera la survie à 1 mois après le diagnostic d'anguillulose maligne.

6) Objectifs secondaires

- Evaluer le pronostic à moyen et court terme des patients traités pour une anguillulose maligne pour déterminer le risque de récurrence afin de proposer un éventuel suivi à long terme de ces patients.
- Evaluer le risque de ré-infestation et/ ou d'échec du traitement en recherchant la présence du parasite aujourd'hui, lors d'une nouvelle consultation.
- Caractérisation de l'anguillulose maligne en Guadeloupe.

7) Patients

a) Critères d'inclusion

- âge > 18 ans
- présence d'une couverture sociale
- prélèvement biologique initial attestant d'une infection à *Strongyloides stercoralis* (examen parasitologique des selles, aspiration duodénale, liquide céphalo-rachidien, analyse d'ascite, examen anatomopathologique de biopsies ou de pièce opératoire)
- présence d'un ou plusieurs signes d'hyperinfestation, suivants :
 - syndrome pseudo-cancéreux
 - amaigrissement : perte de plus de 5% du poids du corps en 1 mois ou perte de plus de 10% du poids du corps en 3 mois, un IMC < 19 ou une hypoalbuminémie sévère (inférieure à 20 g/l) associé à une asthénie et une anorexie.
 - Infestation par l'anguillule d'un organe autre que la peau ou le tractus intestinal.
 - Infections bactériennes à germes d'origine digestive pour lesquelles l'anguillule est le seul facteur de translocation retrouvé.

- Méningites aseptiques dans un contexte d'anguillulose.
- Iléus paralytique dans un contexte d'anguillulose.
- Hémorragie digestive par prolifération des larves dans le duodénum.
- Un purpura péri-ombilical dans un contexte d'anguillulose.
- Un SIADH dans un contexte d'anguillulose.

b) Critères de non inclusion

- âge < 18 ans
- patients pris en charge en dehors des services de Dermatologie et Maladies Infectieuses, Réanimation polyvalente, Pneumologie ou Gastro-Entérologie.
- refus de participation au protocole clairement exprimé.
- l'anguillulose simplex.
- dossier incomplet, ne permettant pas de conclure à une anguillulose maligne.

c) Modalités de recrutement

Le recrutement des patients a été assuré par rappel de ceux ayant eu une hyperinfection à anguillulose à l'occasion d'une consultation de suivi.

Tous les dossiers des patients ayant été hospitalisés dans les services de Dermatologie et Maladies Infectieuses et Gastro-entérologie, Pneumologie et Réanimation et ayant eu un diagnostic d'anguillulose entre 1991 et 2015 ont été étudiés.

Ont été sélectionnés, les patients présentant des critères en faveur d'une hyperinfection à anguillules tels qu'une altération de l'état général avec l'un ou plusieurs des symptômes suivants : asthénie, anorexie, amaigrissement, infection bactérienne concomitante, atteinte de plusieurs organes, défaillance multi-viscérale, syndrome occlusif ou hémorragie digestive.

Les patients ont été revus lors d'une consultation de suivi.

Les patients perdus de vue ont été recherchés et convoqués pour une nouvelle consultation de suivi.

Pour les patients décédés, la date et la cause du décès ont été recherchées et le consentement des proches a été recueilli oralement pour l'utilisation de ces données dans l'étude.

Les rendez-vous ont été échelonnés sur 1 mois.

8) Critères de jugement.

a) Critère d'évaluation principal.

Le critère d'évaluation était la survie à court terme (inférieure à 1 mois) après le diagnostic de l'anguillulose en fonction du traitement utilisé : traitement triphasé et « autres traitement ».

b) Critères d'évaluation secondaires :

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- La survie à moyen et long terme des patients traités pour une anguillulose

maligne Les courbes de survies de Kaplan-Meier des différents groupes et sous-groupes ont été analysées selon la méthode du Logrank.

- La recherche d'une persistance ou d'une récurrence d'une infection à *Strongyloides stercoralis* prouvée par la présence de larve d'anguillule dans les selles ou à défaut dans un autre prélèvement si cela s'avérait nécessaire, ou bien la présence d'une sérologie anguillule positive à un taux significatif. Ce critère a été recherché au même moment pour tous les patients inclus et survivants.

La recherche du parasite dans les selles a été effectuée après concentration par la mesure de Baermann et de Baillanger.

La sérologie anguillule a été effectuée par le laboratoire CERBA selon une méthode identique pour tous les patients (Laboratoire Cerba 95066 Cergy-Pontoise Cedex 9)

II .RESULTATS

1) Effectif del'étude.

La base des données initiales était celle de tous les examens parasitologiques positifs pour l'anguillule depuis 1994 au CHU de Pointe-A-Pitre.

201 examens étaient positifs à l'anguillule au sein des services de Gastro-entérologie, Maladies infectieuses, Pneumologie et Réanimation, ce qui représentait 195 patients.

141 dossiers ont pu être retrouvés.

Au total 58 patients présentaient des critères d'inclusion, répartis comme présenté dans la figure 5.

Il faut noter le faible nombre d'inclusion en Réanimation alors que l'anguillulose maligne est réputée pour nécessiter fréquemment des manœuvres réanimatoires dans la littérature. Seuls 2 dossiers ont pu être inclus en raison de données manquantes. Sur les 14 cas positifs pour l'anguillule, seuls 8 dossiers ont été retrouvés aux archives. Six de ces 8 dossiers étaient inexploitable car illisibles suite à une inondation des archives.

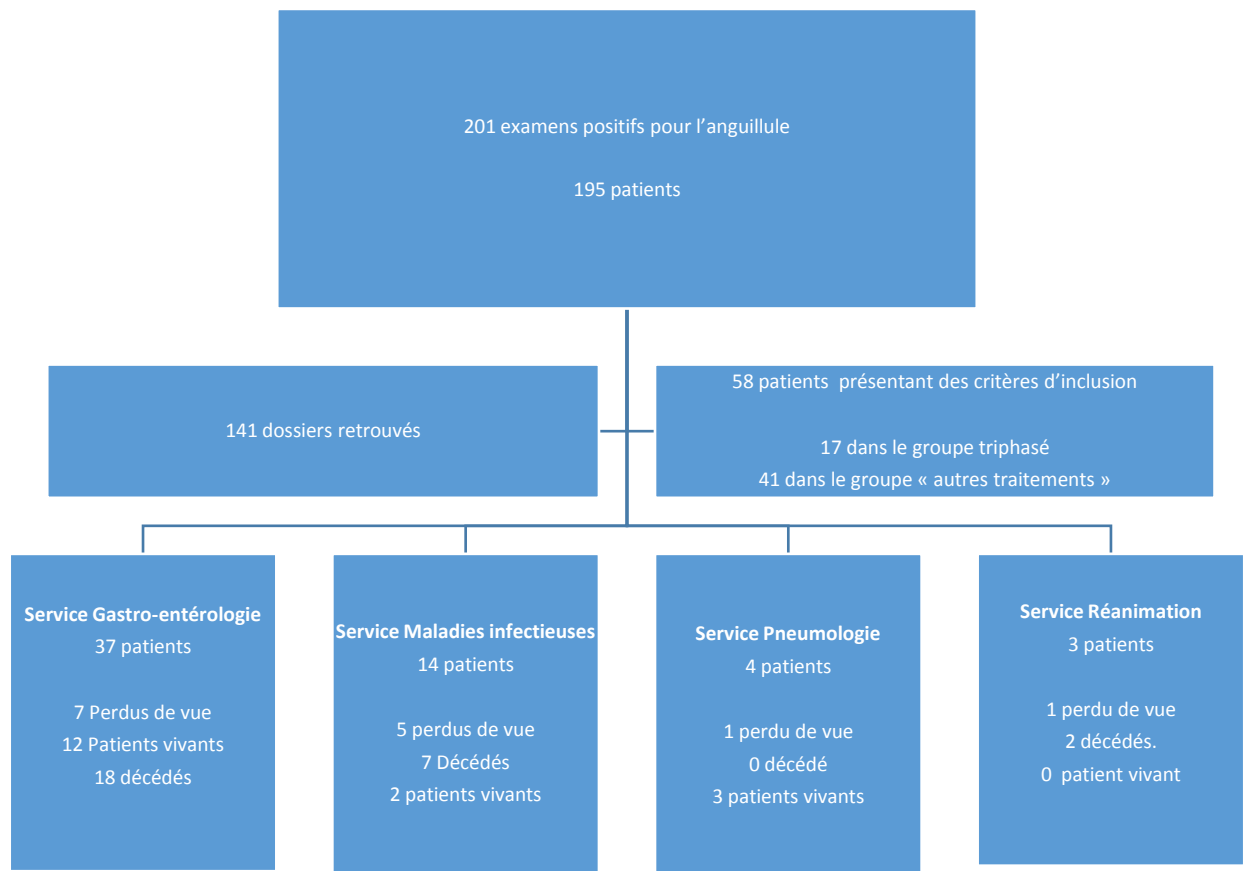


Figure 5 : Synopsis de provenance des dossiers

2) Caractéristiques de la population étudiée

a) Données démographiques

Les caractéristiques démographiques sont exposées dans le tableau 2.

La répartition des services d'hospitalisation était différente selon les 2 groupes: les patients du groupe « triphasé » étaient plus fréquemment hospitalisés en Gastro-entérologie. Cette différence s'explique par le fait qu'il s'agit du service dans lequel a été mis au point ce schéma thérapeutique.

La plupart des caractéristiques démographiques étaient comparables avec une majorité d'hommes (74 %). Les âges étaient comparables pour les deux groupes, 63 ans [EC :

21-86] dans le groupe « autres traitements » contre 66 [EC : 51-86], dans le groupe triphasé. La grande majorité des patients était née et vivait en Guadeloupe. Un patient Haïtien, un Dominiquais et un Congolais étaient dans le groupe triphasé mais tous vivaient en Guadeloupe. Un patient était Haïtien dans le groupe « triphasé ». La plupart des patients n'avaient pas poursuivi leurs études au-delà du secondaire. L'année moyenne du diagnostic était 2009 dans le groupe triphasé contre 2001 dans le groupe « autres traitements » avec une différence significative ($p = 0.0001$).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients inclus

Caractéristiques démographiques	Groupe "autres traitements" (n=41)	Groupe traitement triphasé	p value
Sex ratio homme/femme	28/13	15/2	p= 0,0175
<u>Services :</u>			p= 0,0175
Dermatologie et maladies infectieuses	14 (34%)	0	p=0,005
Gastro-entérologie	22 (54%)	15 (88%)	p=0,01
Pneumologie	2 (5%)	2 (11%)	p=0,572
Réanimation	3 (7%)	0	p=0,54
Age au diagnostic (année)	63,1 [21-86]	66,8 [51-90]	p=0,345
<u>Situation familiale :</u>			p=0,269
célibataire	13 (32%)	4 (23%)	ns
Divorcé	3 (7%)	5 (29%)	ns
marié	11 (27%)	4 (23%)	ns
union libre	2 (5%)	0	ns
Veuf(ve)	4 (10%)	2 (12%)	ns
<u>Catégorie socio-professionnelle :</u>			p=0,96
non renseignée	13 (32%)	4 (23%)	ns
sans profession	6 (15%)	3 (18%)	ns
études < secondaire	17 (41%)	10 (59%)	ns
études > secondaire	5 (12%)	0	ns
Couverture sociale	41 (100%)	16 (94%)	p=0,64
Domicile : Guadeloupe	40 (98%)	17 (100%)	p=0,64
<u>Lieu de naissance :</u>			p=0,39
Guadeloupe	32 (78%)	16 (94%)	ns
Haïti	1 (2%)	1 (6%)	ns
Dominique	1 (2%)	0	ns
Zaïre	1 (2%)	0	ns
Non connu	6 (15%)	0	ns
Année moyenne du diagnostic	2001	2009	p<0,0001

b) Caractéristiques générales :

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques générales	Groupe "autres traitements " (n=41)	Groupe "triphase" (n=17)	p value
HTA	8 (19%)	5(29%)	p=0,633
Antécédents cardio-vasculaires	1(2%)	1(5%)	p=0,89
Diabète	1(2%)	4(23%)	p=0,02
Cancer	1 (2%)	0	p=0,65
Hémopathie	2 (5%)	2 (12%)	p=0,71
Hépatite B guérie	7 (17%)	1 (5%)	p=0,26
Hépatite B chronique	3 (7%)	2 (12%)	p=0,58
Hépatite C	1 (2%)	0	p=0,65
VIH	0	1 (5%)	p=0,65
HTLV1	20 (49%)	10 (59%)	p=0,68
Corticothérapie	3 (7%)	0	p=0,62
Ethylisme chronique	22 (54%)	12 (70%)	p=0,36
Récidive anguilluse	8 (19%)	2 (12%)	p=0,68

La seule différence significative entre les 2 groupes était la proportion plus importante de patients diabétiques dans le groupe « triphasé » (4 patients (23%) vs. 1 patient (2%), $p=0.0289$). Mais en regardant les autres caractéristiques de ces 5 patients, on remarque que 4 d'entre eux étaient également porteurs du virus HTLV1, connu pour favoriser les infections à anguillules. Le dernier des 5 patients diabétiques était également séropositif HIV.

En effet, la grande majorité des patients ayant présenté une anguillulose sévère était porteuse du virus HTLV1 (49% dans le groupe « autres traitements » vs 59% dans le groupe triphasé, $p=0.68$). Un seul patient était HIV positif. Quatre patients présentaient

des hémopathies, majoritairement des lymphomes T associés à HTLV1. Seuls trois patients, faisant partie du groupe « autres traitements » prenaient également une corticothérapie, constituant le seul facteur de risque d'anguillulose sévère (7% des patients du groupe « autres traitements » vs 0, $p=0.613$).

L'éthylisme chronique était fréquent chez les patients atteints d'anguillulose sévère (54% dans le groupe « autres traitements » vs 70% dans le groupe triphasé, $p=0.37$).

Pour 19% des patients du groupe « autres traitements » et 12% dans le groupe triphasé il s'agissait d'une récurrence de l'anguillulose.

C) Les symptômes lors du diagnostic

Les symptômes présentés lors du diagnostic initial sont décrits dans le tableau 4.

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe « autres traitements » et le groupe triphasé. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient : l'altération de l'état général, puis les symptômes d'origine digestive : la diarrhée (32% vs 35 %, $p=0.96$), les vomissements (29% vs 59%, $p=0.07$), l'anorexie (15% vs 23% $p=0.66$) et les douleurs abdominales (24% vs 47%, $p=0.16$) mais surtout le problème iléus paralytique qui provoque un tableau chirurgical avec syndrome pseudo-occlusif (7% vs 29%, $p=0.07$).

Le syndrome septique était également fréquent avec notamment des cas de méningite septique ou aseptique et un cas d'abcès hépatique.

Des manifestations pulmonaires se sont présentées chez 6 patients (10% vs 12%, $p=0.8065$).

Tableau 4 : Symptômes présents lors du diagnostic d'anguillule sévère chez les patients inclus

Symptômes lors du diagnostic	Groupe "autres traitements" (n=41)	Groupe "triphase" (n=17)	p value
AEG	31 (75%)	14 (34%)	p=0,83
Hémorragie digestive	7 (17%)	0	p=0,17
Diarrhée	13 (32%)	6 (35%)	p=0,97
Vomissement	12 (29%)	10 (59%)	p=0,07
Douleur	10 (24%)	8 (47%)	p=0,16
Tableau chirurgical	3 (7%)	5 (29%)	p=0,071
Ascite	1 (2%)	2 (12%)	p=0,42
Manifestation pulmonaire	4 (10%)	2 (12%)	p=0,81
Fièvre	10 (24%)	1 (6%)	p=0,20
Manifestation neurologique	10 (24%)	1 (6%)	p=0,94
Sepsis	6 (15%)	0	p=0,23
Anorexie	9 (22%)	8 (47%)	p=0,11
Déshydratation	6 (15%)	4 (23%)	p=0,66
Hyperéosinophilie	16 (39%)	1 (5%)	p=0,03

Il existait des cas d'hémorragies digestives dans le groupe « autres traitements »

uniquement sur des gastrites et duodénites parasitaires (17% vs 0, p= 0.16).

L'hyperéosinophilie n'était présente que chez 5% des patients du groupe « triphasé »

contre 39% des cas dans le groupe « autres traitements » avec une différence

significative (p= 0.03).

La perte de poids, malgré les données manquantes (x=21/58), était importante avec une

perte moyenne de 11.6kg et un extrême supérieur à 30kg. Lorsque la perte de poids

n'était pas indiquée, les patients présentaient parfois des signes indirects de dénutrition comme l'hypoalbuminémie (atteignant 18 g/l dans 2 dossiers).

d) Diagnostic de l'anguillulose.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale était plus fréquemment réalisée chez les patients du groupe « triphasé » (88% vs 68%) mais de façon non significative ($p=0.211$).

L'aspiration duodénale était réalisée plus fréquemment dans le groupe « triphasé » (82% vs 36%), $p= 0.0039$.

L'aspiration duodénale est particulièrement efficace dans le diagnostic de l'anguillulose car 100% des aspirations réalisées chez des patients atteints d'anguillulose sévère étaient positives.

L'aspiration de liquide gastrique par la sonde naso-gastrique a été assez peu réalisée (1 patient dans chaque groupe mais avec une bonne efficacité également car elle était positive dans les 2 cas). L'examen parasitologique des selles reste très rentable car il s'est avéré positif chez 93% des patients du groupe « autres traitements » ayant eu un examen parasitologique et 80% dans le groupe triphasé, la différence n'étant pas significative.

La plupart des endoscopies digestives hautes étaient normales.

Les principaux signes retrouvés lors de ces endoscopies étaient, en premier lieu, la duodénite, la gastrite et l'œsophagite. La fréquence des autres anomalies était négligeable.

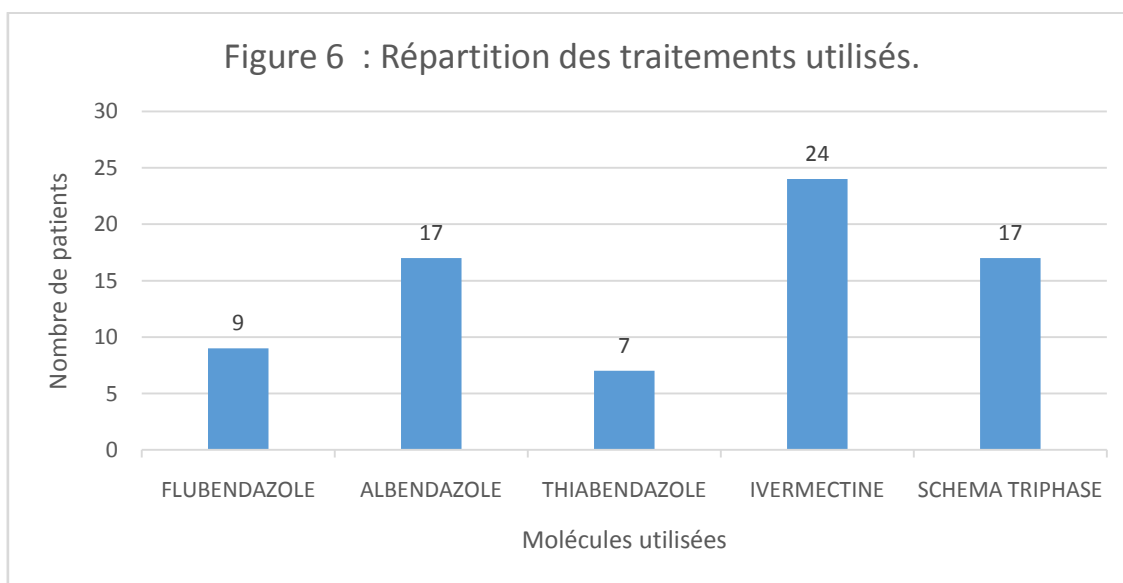
Les biopsies ont été rarement réalisées et avec une sensibilité diagnostique très médiocre dans les deux groupes (14% vs 20%, $p=ns$).

Tableau 5 : Examens complémentaires réalisés à visée diagnostique durant l'hospitalisation des patients atteints d'anguillulose maligne.

Examens diagnostiques	Groupe "autres traitements" (n=41)	Groupe "triphasé" (n=17)	p value
Réalisation d'un scanner	11 (27%)	8 (47%)	p=0,024
Réalisation d'une gastroscopie :	28 (68%)	15 (88%)	p=0,2353
Atrophie gastrique	1	2	ns
Bulbite	1	1	ns
Duodénite	9	4	ns
Gastrite	1	0	ns
Oesophagite	3	2	ns
Reflux bilieux	1	0	ns
Stase gastrique	0	2	ns
Normale	25	6	ns
Réalisation de biopsies	7 (17%)	5 (29%)	p=0,48
Réalisation d'une aspiration duodénale	15 (36%)	14 (82%)	p=0,039
Recherche d'anguillule dans les selles :			
Par la méthode de Baermann	23 (63%)	5 (29%)	p=0,029
Par la méthode de Bailanger	24 (38%)	2 (12%)	p=0,002
Par examen direct simple	6 (39%)	2 (12%)	p=0,094
Aspiration gastrique par SNG	1 (2%)	1 (5%)	p=0,89
Examen contributif :			
Aspiration duodénale	15 (100%)	14 (100%)	ns
Biopsies digestives	1 (14%)	1 (20%)	ns
Lavage broncho-alvéolaire	1 (100%)	1(100%)	ns
Aspiration de liquide gastrique	1 (100%)	1 (100%)	ns
Examen parasitologique des selles	30 (93%)	4 (80%)	ns

e) Traitements utilisés

Les traitements utilisés dans le traitement de l'anguillulose maligne sont représentés dans la figure 6.



L'Ivermectine prédomine depuis son autorisation de mise sur le marché dans l'anguillulose : 72% des patients inclus dans l'étude ont été traités par Ivermectine, seul, ou en association avec d'autres antiparasitaires dans 39% des cas.

Les associations d'antiparasitaires représentent 41% des cas dans le groupe « autres traitements » et au total et 59% de la totalité des traitements de l'étude.

Des schémas thérapeutiques d'antiparasitaires très variés ont été utilisés, ils sont représentés dans la figure 7.

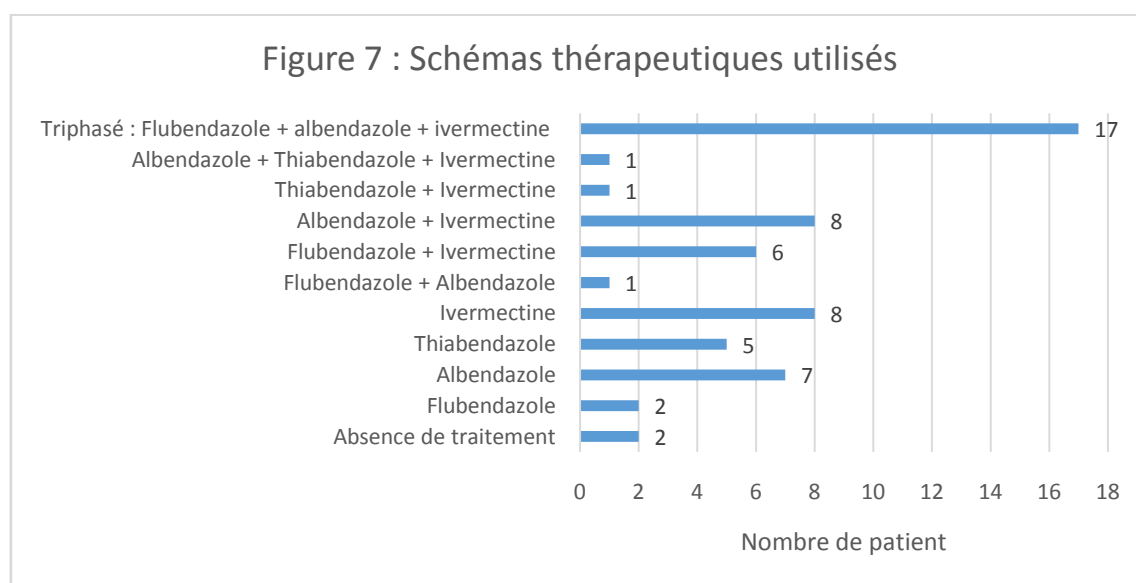
Le schéma triphasé était le plus fréquemment utilisé. Dans le groupe « autres traitements » on ne notait pas moins de 5 associations d'antiparasitaires, en plus des 4 traitements antiparasitaires qui peuvent être utilisés seuls. L'association « Albendazole + Ivermectine » et « Flubendazole + Ivermectine » étaient les associations les plus

fréquentes du groupe « autres traitements » (20% et 15% respectivement). Mais

l'Ivermectine était souvent utilisée seule dans 20% des cas.

Seuls 2 patients n'ont pas reçu de traitement car ils sont décédés avant d'avoir pu recevoir un remède.

Parmi les 2 patients n'ayant reçu que le Flubendazole, l'un est décédé le jour même du début du traitement et présentait des signes d'anguillulose très sévères.



3) Survie

Au cours d'une durée médiane de suivi de 38 mois (de 0 à 227 mois de suivi) il y a eu 13 perdus de vue, 28 décès, 17 survivants.

Parmi les 13 perdus de vue, aucune nouvelle n'a pu être obtenue depuis l'hospitalisation initiale pour 9 d'entre eux. Les adresses, numéros de téléphones indiqués dans les dossiers et la base des données administratives de l'hôpital n'étaient plus valides et les recherches dans l'annuaire téléphonique ou auprès du médecin traitant n'ont pas permis de retrouver ces patients. Pour quatre autres patients, les hospitalisations ou

consultations ultérieures au diagnostic d'anguillulose ont permis d'avoir des nouvelles sur l'évolution du patient mais il n'a pas été possible de les joindre aux adresses et numéros de téléphones indiqués.

L'analyse des courbes de survie a montré une différence en faveur du traitement triphasé sur les 52 premiers mois de suivi. A partir de 52 mois les 2 courbes de survie se croisent. La différence entre les 2 courbes n'était pas significative.

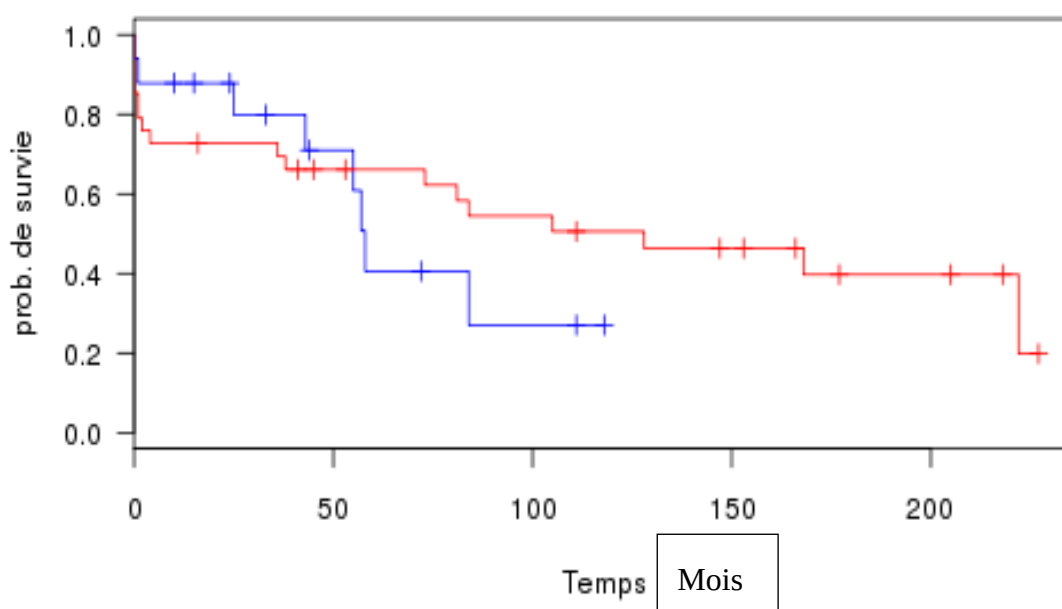


Figure 8 : Survie cumulée selon le groupe de patients : traitement « triphasé » (en bleu) ou « autres traitements » (en rouge). Le temps est indiqué en mois. Les courbes de survie sont obtenues selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par la méthode du Logrank. Le résultat n'était pas significatif $p=0.52$.

Les décès survenus lors du premier mois suivant le traitement étaient exclusivement liés à l'anguillulose : 8 décès (20%) dans le groupe « autres traitements » et 2 décès (11%) dans le groupe triphasé ($p=0.71$). Six de ces 10 décès précoces sont survenus chez des patients qui présentaient un iléus paralytique ou des vomissements, 4 des 13 patients

(30%) du groupe « autres traitements » et 2 des 10 patients (20 %) du groupe triphasé, la différence n'était pas significative.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients décédés dans le mois suivant le début du traitement

Caractéristiques des patients décédés dans le mois suivant le début du traitement	Groupe "autres traitements" (n=8)	Groupe "triphasé " (n=2)	p value
Moyenne d'âges [extrêmes] (années)	78 [73-86]	72 [90-55]	ns
Sex Ratio hommes/femmes	3 (50%)	1	ns
<u>Service :</u>			
Dermatologie et Maladies Infectieuses	3 (37%)	0	ns
Gastro-entérologie	3 (37%)	2 (100%)	ns
Pneumologie	0	0	ns
Réanimation	2 (25%)	0	ns
Cause du décès : anguillulose	8 (100%)	2 (100%)	ns
<u>Terrain favorisant :</u>			
HTLV1	7 (87%)	1 (50%)	ns
VIH	0	0	ns
Diabète	0	0	ns
Alcool	2 (25%)	1	ns
Corticothérapie	3 (37%)	0	ns
Immunosuppresseur	0	0	ns
Grefe	0	0	ns
Cancer	1	0	ns
Hémopathie	0	1	ns
<u>Traitements :</u>			
Flubendazole	3 (37%)		
Albendazole	2 (25%)		
Ivermectine	5 (62%)		
Association de traitement	3 (37%)		

Les patients décédés précocement, ont reçu en grande majorité des associations de traitements antiparasitaires avec notamment de l'Ivermectine (62% des patients du groupe « autres traitements »).

En revanche les décès survenus au-delà du premier mois après le traitement étaient de causes variées, décrites dans le tableau 6.

Un seul décès survenu après le premier mois était lié à l'anguillulose, dans le groupe triphasé. Ce décès est survenu 25 mois après le traitement initial, chez un patient qui ne bénéficiait pas de couverture sociale. On peut supposer qu'il s'agit d'un cas de réinfestation par un nouveau contact avec le sol infecté ou bien d'auto-infestation liée à une non observance du traitement antiparasitaire au domicile.

Les autres décès étaient en majorité de cause néoplasique (1 cancer du côlon, 2 adénocarcinomes pancréatiques et 1 de l'œsophage et 2 lymphomes T liés à HTLV1), mais aussi de cause cardio-vasculaire (AVC) et septique (une endocardite sur valve mécanique et un sepsis à point de départ urinaire, secondaire à une résection transurétrale de prostate)

Tableau 7: Causes de décès des patients traités pour une anguillulose maligne

Causes de décès à long terme	Groupe « autres traitements» (n=11)	Groupe « triphasé » (n=6)	p value
Cancer	4 (36%)	0	ns
Lymphome	2 (18%)	0	ns
AVC	3 (27%)	1 (17%)	ns
Sepsis	0	2 (33%)	ns
Anguillulose	0	1 (25 mois après)	ns
Inconnue	2 (18%)	2 (33%)	ns

Il n'y a eu aucun décès précoce ou lié à l'anguillulose chez les patients qui présentaient une hyperéosinophilie (0/16) alors que les 11 patients décédés d'anguillulose ne présentaient pas d'hyperéosinophilie (26%) ($p=0.0007$).

4) La recherche d'anguillule chez les patients vivants en 2015

Sur les 17 patients vivants 2 n'avaient pas reçu d'Ivermectine mais seulement de l'Albendazole.

Parmi les 15 patients ayant reçu de l'Ivermectine 7 faisaient partie du groupe « triphasé », 5 ont reçu une association d'Albendazole et Ivermectine, deux autres ont reçu une association Flubendazole et Ivermectine et le dernier de l'Ivermectine seul.

Sur les 17 patients vivants, 11 ont accepté de participer à notre étude, 6 dans le groupe « autres traitements » et 5 dans le groupe « triphasé ».

Aucun examen parasitologique des selles pratiqué chez ces patients à la dernière visite réalisée en 2015 n'a retrouvé d'anguillule.

En revanche, 60% des sérologies anguillules du groupe « autres traitements » et 80% du groupe « triphasé » étaient positives.

Il n'y avait pas d'hyperéosinophilie sur les prélèvements réalisés en 2015.

L'un des patients du groupe « autres traitements » a présenté une récurrence d'anguillulose alors qu'il était en métropole en 2001, il a bénéficié d'un traitement à base d'Ivermectine, qui venait d'avoir l'AMM dans cette indication.

Seuls 3 patients présentaient des plaintes pouvant éventuellement faire suspecter une anguillulose persistante :

- deux des patients présentaient une altération de l'état général, l'un dans un contexte de cirrhose éthylique non sevrée. L'autre présentait un amaigrissement et une dysphagie au décours d'un traitement par radio-chimiothérapie pour un cancer ORL. Dans le contexte de dysphagie, une endoscopie digestive a été réalisée pour rechercher un cancer synchrone qui expliquerait la dysphagie, l'aspiration duodénale réalisée était négative. Les sérologies anguillules étaient positives pour les 2 patients.

- Les six patients du groupe « autres traitements » avaient reçu de l'Ivermectine dans 66% des cas (n=4), seul (17%, n=1) ou associé à l'Albendazole (33% n=2). L'Albendazole a été utilisé seul pour 2 patients (33%).

III Discussion

Cette étude est l'une des plus grandes études existante sur les traitements et le devenir des patients atteints d'anguillulose maligne. La plupart des études d'importance sont des revues de la littérature analysant les cas cliniques publiés dans le monde. Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité des traitements de l'anguillulose à court terme. Le traitement triphasé semble bénéfique en terme de survie à court terme mais de façon non significative (11% de décès vs 20% dans le groupe « autres traitements » $p=0.71$). De plus, sur les 2 décès survenus précocement dans le groupe triphasé, l'une des patientes présentait de multiples adénomégalies profondes dans un contexte d'infection à HTLV1 symptomatique (myélopathie des membres inférieurs) faisant suspecter un probable lymphome. De plus, cette même patiente avait une sténose duodénale liée à une duodénite parasitaire particulièrement intense, compliquant un peu plus l'absorption des thérapeutiques.

Les courbes de survies appuyaient un peu plus le bénéfice du traitement triphasé à moyen terme (moins de 4 ans) (cf figure 8).

Notre travail auprès des patients encore vivants aujourd'hui montrait qu'aucun des 11 patients ayant accepté de se prêter à de nouveaux prélèvements n'avait montré d'anguillules. Chacun de ces patients avait reçu de l'Ivermectine. Il y aurait donc peu d'intérêt à réaliser un suivi à long terme de ces patients après le traitement initial.

Il est évident que seule une étude prospective randomisée multicentrique avec un fort effectif aurait été nécessaire pour démontrer la supériorité du traitement triphasé, mais étant donné la faible prévalence de l'anguillulose maligne (moins de 2% des anguilluloses), ce type d'étude est irréalisable à l'échelle de la Guadeloupe, car nécessiterait de nombreuses décennies d'inclusion. Nous avons dû comparer

rétrospectivement deux populations de patients, traités à des époques différentes pour pouvoir évaluer ce schéma thérapeutique malgré les biais que cela représentait.

Par ailleurs plusieurs points intéressants sont ressortis de cette étude :

- L'hyperéosinophilie était présente dans seulement 30% des cas dans cette étude, ce qui rejoint les données actuelles de la littérature (99).
- L'hyperéosinophilie n'était présente que chez 39% des patients du groupe « autres traitements » contre 5% des cas dans le groupe triphasé avec une différence significative ($p=0.02$). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients présentant une hyperéosinophilie étaient plus facilement dirigés vers le service de maladies infectieuses qui constitue la majorité des patients du groupe « autres traitements ». Ces chiffres confirment qu'une absence d'hyperéosinophilie ne permet pas d'exclure le diagnostic d'anguillulose comme cela a déjà été décrit dans d'autres publications (12)(38). Il apparaît important de rappeler que l'hyperéosinophilie est très rarement présente dans l'anguillulose. L'hyperéosinophilie était présente dans seulement 30% des cas dans cette étude, ce qui rejoint les données actuelles de la littérature (99). Dans certaines études, il est estimé que l'hyperéosinophilie au moment du diagnostic est un facteur de bon pronostic (38) ce qui est également le cas ici puisqu'aucun des patients présentant une hyperéosinophilie n'est décédé précocement, le résultat était significatif.

- L'importance d'entretenir un traitement antiparasitaire régulier à vie ne semble pas être démontrée. Cependant, l'existence d'un cas de récurrence mortelle (25 mois après le premier traitement) chez un patient n'ayant pas été observant est troublante.

Un seul décès survenu après le premier mois était lié à l'anguillulose, dans le groupe triphasé. Ce décès est survenu 25 mois après le traitement initial, chez un patient qui ne bénéficiait pas de couverture sociale. On peut supposer qu'il s'agit d'un cas de ré-infestation par un nouveau contact avec le sol infecté ou bien d'auto-infestation liée à une non observance du traitement antiparasitaire au domicile.

Dans notre étude, le taux de décès lié à une anguillulose maligne est bien en dessous de celui retrouvé dans la littérature (20 et 17% contre 25 à 90% dans la littérature) ce qui semble montrer une bonne efficacité des traitements employés au CHU de Pointe-A-Pitre, et plus particulièrement du traitement triphasé.

- La faible morbidité, par rapport à ce qui est décrit dans la littérature peut être expliquée par la précocité du diagnostic, liée à la sensibilisation des médecins du CHU au problème posé par l'anguillulose, mais aussi grâce à l'efficacité des méthodes diagnostiques (par aspiration duodénale avec un diagnostic quasi-immédiat ou par examen parasitologique des selles). En effet cette étude montre à quel point l'aspiration duodénale est un moyen rapide et sensible de faire le diagnostic, car 100% des aspirations duodénales réalisées chez des patients

atteints d'anguillulose sévère ont permis d'identifier les larves de *Strongyloides stercoralis* à l'examen direct, et ceci, dans un délai très court car le diagnostic peut être fait dans la journée. L'aspiration duodénale était significativement beaucoup plus utilisée pour faire le diagnostic d'anguillulose que dans le groupe « autres traitements » ceci s'explique par le fait que les patients du groupe « triphasé » étaient majoritairement hospitalisés en Gastro-entérologie où cet examen est plus accessible avec une sensibilisation certaine à l'intérêt de cet examen.

- Parmi les examens diagnostiques :
 - L'aspiration de liquide gastrique, bien que peu représentée dans cette étude peut-être une alternative en cas d'inaccessibilité ou de contre-indication à une endoscopie digestive pour permettre un diagnostic précoce.
 - L'examen parasitologique des selles reste rentable avec 80 et 93% de positivité. Dans le cas d'hyperinfestation, et lorsque cet examen est possible, il reste en effet d'actualité car lors de l'anguillulose maligne, la prolifération des larves est telle que l'excrétion dans les selles est plus importante, permettant ainsi un diagnostic positif avec moins d'échantillons de selles. Mais certains patients n'ont pas de transit et les patients présentant un tableau d'iléus paralytique ne peuvent en bénéficier. Or l'importance d'un traitement précoce et efficace est nécessaire et les méthodes de diagnostic endoscopique doivent être connues.

- La plupart des endoscopies digestives hautes étaient normales. On peut se poser la question de réaliser une aspiration duodénale même en cas d'examen macroscopiquement normal lorsque certains signes cliniques peuvent être expliqués par une éventuelle anguillulose (par exemple, un tableau d'altération de l'état général, d'amaigrissement, de vomissement ou de diarrhée...) ou tout simplement devant un terrain à risque d'anguillulose grave (HTLV1, traitement immunosuppresseur, corticothérapie...).
- Les biopsies, ont été rarement réalisées et avec une sensibilité diagnostique très médiocre dans les deux groupes (14% vs 20%, p=NS).
Il semble donc y avoir moins d'intérêt à réaliser une biopsie à visée diagnostique qu'une aspiration duodénale. De plus l'aspiration duodénale présente moins de risques.
- Concernant les différences démographiques entre les 2 groupes, l'année moyenne du diagnostic était 2009 dans le groupe triphasé contre 2001 dans le groupe « autres traitements » avec une différence significative (p= 0.0001), ceci s'explique par le fait que le schéma de traitement a été mis au point en 2005, donc plus récemment.

Le groupe « triphasé » présentait plus de patients diabétiques avec une différence significative mais en comparant dans le détail les caractéristiques de ces patients, sur les 5 patients diabétiques de l'étude, 4 d'entre eux étaient séropositifs au HTLV1 et le 5^{ème} séropositif au VIH. Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui ont démontré le lien entre le virus et le risque

d'anguillulose maligne tandis que le diabète n'a pas été reconnu pour favoriser la prolifération des larves d'anguillule (36). En revanche le diabète peut être un facteur de risque d'échec du traitement (100) . Dans notre étude aucun échec de traitement n'a été recensé chez les patients diabétiques. Seuls 2 des 5 patients sont décédés, à distance de l'épisode d'anguillulose maligne (43 et 55 mois après le traitement). Les causes de décès n'étaient pas en rapport avec l'anguillule (sepsis à point de départ urinaire) à l'âge de 78 et 87 ans.

- Les facteurs de risques d'anguillulose maligne étaient largement représentés, en accord avec les données de la littérature : (par ordre d'importance), l'HTLV1, l'éthylisme chronique(55)(56) et en minorité la corticothérapie (45)(seulement 3 patients). Cette minorité de patients sous corticoïdes semble montrer que les recommandations de traitement antiparasitaire avant tout traitement immunosuppresseur sont connues et respectées.

Il y avait peu de patients souffrant d'hémopathie maligne. Le patient présentant un lymphome T était également traité par corticoïdes lors du diagnostic d'anguillulose maligne, les deux étant des facteurs de risque d'anguillulose sévère (45)(36).

- Au vu des résultats de notre étude, le traitement triphasé semble permettre un bénéfice dans la survie à court et moyen terme (durant les 4 premières années) avec un bénéfice particulièrement dans la survie à très court terme (lors du premier mois). Par ailleurs, six des 10 décès précoces sont survenus chez des patients qui présentaient un iléus paralytique, ou des vomissements. Il faut noter qu'un de ces patients, décédé, dans le groupe « autres traitements » aurait dû

recevoir le traitement triphasé, mais il est décédé avant d'avoir pu recevoir la totalité du traitement. Ce cas montre l'urgence d'un diagnostic et d'un traitement efficace.

- Les patients décédés précocement avaient reçu dans 80% des cas de l'Ivermectine (5 des 8 patients du groupes « autres traitements »), cela montre que ce traitement, qui est le traitement de référence actuel, n'a pas une efficacité optimale. Son utilisation dans l'anguillulose maligne pourrait même être délétère s'il est administré trop précocement. L'Ivermectine pourrait, en effet, être responsable d'une lyse parasitaire importante, avec une réaction immunitaire importante entraînant un « choc toxinique » comme cela a été décrit pour la Loase (98) mais étant donné la faible fréquence des anguilluloses malignes, rien de tel n'a pu être démontré dans la littérature à ce sujet. Les patients décédés précocement étaient positifs dans 80% des cas à HTLV1 qui est un facteur connu de mauvais pronostic de l'anguillulose maligne (12).

Les traitements utilisés étaient très variés dans cette étude avec pas moins de 10 traitements ou associations de traitements. La multiplicité des schémas montre bien la méconnaissance d'un schéma thérapeutique fiable, l'absence de recommandations formelles et la nécessité, donc, d'uniformiser les prises en charges thérapeutiques.

Les décès précoces liés à l'anguillulose surviennent de façon relativement similaire, incluant des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma et une dyspnée évoluant progressivement mais rapidement vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui nécessiterait une ventilation mécanique. Ces symptômes sont également ceux décrits dans la littérature (95)(92). Ces

symptômes s'expliquent par l'invasion massive des parasites dans l'espace alvéolaire, perforant au passage la membrane basale alvéolaire et compromettant la fonction d'oxygénation du sang (38).

Ce travail présente certaines limites.

- Tout d'abord, il faut souligner que les 2 populations utilisées dans cette étude n'ont pas été traitées au même moment. La population sélectionnée dans le groupe « autres traitements » a été traitée majoritairement avant 2005, c'est-à-dire avant la première utilisation du schéma triphasé. La différence est d'ailleurs significative lors des tests comparatifs. Cette différence est importante car l'évolution des thérapeutiques a été importante dans cette période, notamment avec l'autorisation de traitement par Ivermectine qui a changé les pratiques et conduit à abandonner le Thiabendazole dont les effets secondaires étaient trop délétères.
- De plus, la population du groupe triphasé présentait plus d'iléus paralytiques et de vomissement que la population témoin (29% vs 7% et 59% vs 29% respectivement), différence qui n'était pas significative mais très importante ($p=0.07$). Donc les formes cliniques du groupe triphasé étaient plus sévères avec un problème lié à l'administration orale compromise des thérapeutiques. Mais malgré ces difficultés, la différence de survie à court terme entre les deux groupes n'était pas significative et il y aurait même un certain bénéfice à utiliser un traitement triphasé.
- L'autre interrogation concerne la définition de l'anguillulose maligne : la différence entre une anguillulose dite « chronique » ou simple et les

« hyperinfestations » ou « anguillulose sévère (ou maligne) » est ténue : les manifestations sont multiples et certaines peu spécifiques. Certaines ne sont pas précisées dans le dossier, éruptions cutanées, douleurs articulaires chroniques qui auraient pu passer pour des pathologies associées ou mineures. Des cas d'anguilluloses malignes ont ainsi pu passer pour des formes chroniques ou simples faussant ainsi nos résultats.

- Les symptômes de l'anguillulose maligne sont très variés et il est difficile de généraliser la prise en charge tant les présentations cliniques sont différentes. L'iléus paralytique et les vomissements, liés à la prolifération des larves dans le duodénum, font partie des formes cliniques les plus problématiques car tous les traitements existants sont des galéniques orales, l'administration est donc difficile voire impossible et l'absorption compromise. L'administration endoscopique de la solution de Flubendazol permet de dépasser le pylore avec une plus grande chance d'absorption au niveau du grêle. L'obstacle pylorique peut alors être levé, et le transit relancé.
- D'autre part, les études rétrospectives présentent des biais, dont le biais de classement que nous venons d'évoquer. On ne peut pas identifier de biais de sélection car la population recrutée montre bien les principales caractéristiques retrouvées dans la littérature habituellement : HTLV1, hémopathies malignes, éthyisme chronique et corticothérapie. On peut aussi s'étonner du peu de cas d'anguillulose sous corticothérapie dans notre étude, mais il s'agit du premier et principal facteur de risque identifié, depuis les années 70 (101). Etant dans un pays d'endémie, il est probable que les praticiens exerçant en Guadeloupe aient

été plus sensibilisés à la nécessité d'un traitement antiparasitaire avant tout traitement immunosuppresseur.

- Le faible nombre de patients de réanimation, alors que les formes cliniques d'anguillulose maligne nécessitent fréquemment des manoeuvres réanimatoires dans la littérature (93)(95) est aussi un biais de recrutement certain, mais malheureusement, nous avons retrouvé peu de dossiers aux archives (seulement 8 des 14 cas d'anguillulose qui étaient signalés dans la base de donnée du Dr Nicolas). Et parmi ces 8 dossiers certains étaient illisibles car endommagés par une inondation des archives. Il en a été de même pour certains dossiers de Pneumologie.
- Les patients perdus de vue constituent également un biais important : dans notre étude 15 patients n'ont pas pu être retrouvés, dont 9 perdus de vue dès la sortie de l'hospitalisation initiale. Certains de ces patients étaient d'origine étrangère, sans famille sur le territoire, rendant difficiles les recherches.

IV Conclusion

Cette étude met en évidence un bénéfice probable du traitement triphasé dans la survie à 1 mois. Sur les décès survenus au-delà du 1^{er} mois, 1 seul était lié à l'anguillule, plus de 2 ans après le premier épisode, et aucun des patients encore vivant aujourd'hui n'a montré d'infection persistante à anguillule. Il ne semble donc pas pertinent de réaliser un suivi à long terme de ces patients ayant été traités pour une anguillulose.

L'hyperéosinophilie est dans cette étude un facteur de bon pronostic de l'anguillulose maligne et l'aspiration duodénale a, encore une fois, démontré son intérêt diagnostique.

Ces données encouragent l'utilisation du schéma triphasé en pratique courante devant une anguillulose maligne, particulièrement en cas d'iléus paralytique.

Mais en raison du faible effectif de patients dans l'étude actuelle, ne permettant pas d'obtenir des résultats significatifs, il faudra confirmer ces résultats sur une cohorte plus importante, prospective et certainement multicentrique.

Références bibliographiques

1. Nicolas X, Chevalier B, Klotz F. Anguillule et anguillulose. EMC - Mal Infect. mars 2005;2(1):42-58.
2. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. PLoS Negl Trop Dis. août 2014;8(8):e3018.
3. Duboeuf F, Girard P, Cottier M, Bourrin E, Fournel P. Anguillulose pulmonaire chez un ancien mineur : une pathologie opportuniste à ne pas méconnaître. Médecine Mal Infect. nov 1997;27(11):926-7.
4. Basset D, Guyonnet JP, Bastien P, Montis MA, Baggieri G, Callamand P, et al. Un foyer d'anguillulose autochtone dans une communauté gitane de l'Hérault: à propos de huit cas. Médecine Mal Infect. mars 1995;25(3 part 2):504-7.
5. Pranatharthi Haran C. Strongyloidiasis [Internet]. Medscape. 2014 [cité 13 janv 2015]. Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/229312-overview>
6. Rocha S, Pinto RMF, Floriano AP, Teixeira LH, Bassili B, Martinez A, et al. Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the Santos municipality beaches, SP, Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. oct 2011;53(5):277-81.
7. Agbo K, Deniau M. [Anguillospemia resistant to treatment. Apropos of a case diagnosed in Togo]. Bull Société Pathol Exot Ses Fil. 1987;80(2):271-3.

8. Abdalhamid BA, Al Abadi ANM, Al Saghier MI, Joudeh AA, Shorman MA, Amr SS. Strongyloides stercoralis infection in kidney transplant recipients. Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab. janv 2015;26(1):98-102.
9. Maraha B, Buiting AG, Hol C, Pelgrom R, Blotkamp C, Polderman AM. The risk of Strongyloides stercoralis transmission from patients with disseminated strongyloidiasis to the medical staff. J Hosp Infect. nov 2001;49(3):222-4.
10. Czachor JS, Jonas AP. Transmission of Strongyloides stercoralis person to person. J Travel Med. août 2000;7(4):211-2.
11. article 60 - emc anguillule.pdf.
12. Téf -Silva C, Machado ER, Faccioli LH, Ramos SG. Hyperinfection Syndrome in Strongyloidiasis. In: Current topics in tropical medicine [Internet]. Dr. Alfonso Rodriguez-Morales. INTECH; 2012. p. 377-96. Disponible sur: www.intechopen.com
13. Abe T, Sugaya H, Yoshimura K. Analysis of T cell populations and IL-3 mRNA expression in mesenteric lymph node cells and intestinal intraepithelial lymphocytes in Strongyloides ratti-infected mice. J Helminthol. mars 1998;72(1):1-8.
14. Wilkes CP, Bleay C, Paterson S, Viney ME. The immune response during a Strongyloides ratti infection of rats. Parasite Immunol. juill 2007;29(7):339-46.
15. Concha R, Harrington W, Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. mars 2005;39(3):203-11.

16. Herbert DR, Lee JJ, Lee NA, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 oct 2000;165(8):4544-51.
17. Patel N, Kreider T, Urban JF, Gause WC. Characterisation of effector mechanisms at the host:parasite interface during the immune response to tissue-dwelling intestinal nematode parasites. *Int J Parasitol*. janv 2009;39(1):13-21.
18. Machado ER, Ueta MT, Lourenço EV, Anibal FF, Sorgi CA, Soares EG, et al. Leukotrienes play a role in the control of parasite burden in murine strongyloidiasis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 sept 2005;175(6):3892-9.
19. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy CMA*. 2006;4:8.
20. Kerepesi LA, Hess JA, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. Complement component C3 is required for protective innate and adaptive immunity to larval *strongyloides stercoralis* in mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2006;176(7):4315-22.
21. Pichard DC, Hensley JR, Williams E, Apolo AB, Klion AD, DiGiovanna JJ. Rapid development of migratory, linear, and serpiginous lesions in association with immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*. juin 2014;70(6):1130-4.
22. Salluh JIF, Bozza FA, Pinto TS, Toscano L, Weller PF, Soares M. Cutaneous periumbilical purpura in disseminated strongyloidiasis in cancer patients: a pathognomonic feature of potentially lethal disease? *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. oct 2005;9(5):419-24.

23. Nonaka D, Takaki K, Tanaka M, Umeno M, Takeda T, Yoshida M, et al. Paralytic ileus due to strongyloidiasis: case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg.* oct 1998;59(4):535-8.
24. Milner PF, Irvine RA, Barton CJ, Bras G, Richards R. Intestinal malabsorption in *Strongyloides stercoralis* infestation. *Gut.* déc 1965;6(6):574-81.
25. Makker J, Balar B, Niazi M, Daniel M. Strongyloidiasis: a case with acute pancreatitis and a literature review. *World J Gastroenterol.* 21 mars 2015;21(11):3367-75.
26. Bollela VR, Feliciano C, Teixeira AC, Junqueira ACR, Rossi MA. Fulminant gastrointestinal hemorrhage due to *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in an AIDS patient. *Rev Soc Bras Med Trop.* févr 2013;46(1):111-3.
27. Gonzalez-Ibarra F, Chevli P, Schachter L, Kaur M, Eivaz-Mohammadi S, Tashtoush B, et al. Strongyloidiasis and diffuse alveolar hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *Case Rep Med.* 2014;2014:278390.
28. Brocq O, Breuil V, Agopian V, Grisot C, Flory P, Bernard-Pomier G, et al. Reactive arthritis induced by *Strongyloides stercoralis*. *Rev Rhum Engl Ed.* mars 1996;63(3):217-9.
29. Owor R, Wamukota WM. A fatal case of strongyloidiasis with *Strongyloides* larvae in the meninges. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1976;70(5-6):497-9.
30. Henon H, Vermesch P, Dutoit E, Dubois F, Camus D, Petit H. Myélite à anguillule. *Rev Neurol (Paris).* 1995;151(2):139-41.

31. Peyron F, Barret L, Siche JR, Goullier A, Debru JL. [Unusual neurologic manifestation of anguilluliasis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 23 févr 1985;14(8):490.
32. Malakoutian T, Mohammadi R, Asgari M, Amouzegar A. Disseminated strongyloidiasis in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis-case report. *Iran J Parasitol.* mars 2015;10(1):141-5.
33. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* janv 2004;17(1):208-17.
34. Paugam A, Ranaivo Rabetokotany F, Lesle F, Challier S, Dahane N, Yera H. Hyperéosinophilie parasitaire. Utilisation pratique des tests diagnostiques. *Immuno-Anal Biol Spéc.* août 2013;28(4):245-50.
35. Chowdhury DN, Dhadham GC, Shah A, Baddoura W. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) in Strongyloides stercoralis Hyperinfection. *J Glob Infect Dis.* janv 2014;6(1):23-7.
36. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis.* août 2012;25(4):458-63.
37. Ramanathan R, Nutman T. Strongyloides stercoralis infection in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep.* mai 2008;10(2):105-10.
38. Roshan Ramanathan, Thomas B. Nutman. Strongyloides stercoralis Infection in the Immunocompromised Host. *Curr Infect Dis Rep.* 10 mai 2008;2:105-10.

39. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2001;33(7):1040-7.
40. Leighton PM, MacSween HM. *Strongyloides stercoralis*. The cause of an urticarial-like eruption of 65 years' duration. Arch Intern Med. août 1990;150(8):1747-8.
41. Ramdial PK, Hlatshwayo NH, Singh B. *Strongyloides stercoralis* mesenteric lymphadenopathy: clue to the etiopathogenesis of intestinal pseudo-obstruction in HIV-infected patients. Ann Diagn Pathol. août 2006;10(4):209-14.
42. Al-Hasan MN, McCormick M, Ribes JA. Invasive enteric infections in hospitalized patients with underlying strongyloidiasis. Am J Clin Pathol. oct 2007;128(4):622-7.
43. ePillyTROP.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2015]. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ePillyTROP/ePillyTROP.pdf>
44. Fardet L, Généreau T, Poirot J-L, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: Case series and literature review. J Infect. janv 2007;54(1):18-27.
45. Blasco V, Alonso A, Harti Souab K, Albanese J. Anguillulose disséminée mortelle après traitement par dermocorticoïdes. nov 2014;43(11):1286-7.
46. Croker C, Reporter R, Redelings M, Mascola L. Strongyloidiasis-related deaths in the United States, 1991-2006. Am J Trop Med Hyg. août 2010;83(2):422-6.
47. Machado ER, Carlos D, Sorgi CA, Ramos SG, Souza DI, Soares EG, et al. Dexamethasone effects in the *Strongyloides venezuelensis* infection in a murine model. Am J Trop Med Hyg. juin 2011;84(6):957-66.

48. Safdar A, Malathum K, Rodriguez SJ, Husni R, Rolston KVI. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer*. 1 avr 2004;100(7):1531-6.
49. Wirk B, Wingard JR. Strongyloides stercoralis hyperinfection in hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. avr 2009;11(2):143-8.
50. Valar C, Keitel E, Dal Prá RL, Gnatta D, Santos AF, Bianco PD, et al. Parasitic infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. mars 2007;39(2):460-2.
51. Rodriguez-Hernandez MJ, Ruiz-Perez-Pipaon M, Cañas E, Bernal C, Gavilan F. Strongyloides stercoralis hyperinfection transmitted by liver allograft in a transplant recipient. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9(11):2637-40.
52. Schaeffer MW, Buell JF, Gupta M, Conway GD, Akhter SA, Wagoner LE. Strongyloides hyperinfection syndrome after heart transplantation: case report and review of the literature. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2004;23(7):905-11.
53. Chokkalingam Mani B, Mathur M, Clauss H, Alvarez R, Hamad E, Toyoda Y, et al. Strongyloides stercoralis and Organ Transplantation. *Case Rep Transplant*. 2013;2013:549038.
54. Seet RCS, Lau LG, Tambyah PA. Strongyloides hyperinfection and hypogammaglobulinemia. *Clin Diagn Lab Immunol*. mai 2005;12(5):680-2.

55. ZAHAR J-R, Tankovic J, Catherinot E, Meshaka P, Nitenberg Gérard. Méningite à *Enterococcus faecalis* au cours d'une anguillulose disséminée. *Janv* 2006;35(1):64-6.
56. de Oliveira LCM, Ribeiro CT, Mendes D de M, Oliveira TC, Costa-Cruz JM. Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. *Mem Inst Oswaldo Cruz. Janv* 2002;97(1):119-21.
57. Brown M, Cartledge JD, Miller RF. Dissemination of *Strongyloides stercoralis* as an immune restoration phenomenon in an HIV-1-infected man on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS. août* 2006;17(8):560-1.
58. Rouet F, Rabier R, Foucher C, Chancerel B, Agis F, Strobel M. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I in Guadeloupe, an endemic Caribbean area. *Int J Cancer J Int Cancer. 5 mai* 1999;81(3):330-4.
59. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol. déc* 2004;26(11-12):487-97.
60. Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis* coinfecting patients is associated with increased TNF α and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg. août* 2013;107(8):526-9.
61. Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of

- CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Oncogene*. 11 avr 2002;21(16):2466-75.
62. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, et al. Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. janv 1997;107(1):81-7.
 63. AFZAL A. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection [Internet]. 2001 [cité 18 janv 2015]. Disponible sur: <http://cid.oxfordjournals.org/content/33/7/1040.short>
 64. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. Strongyloidiasis--progress in diagnosis and treatment. *Intern Med Tokyo Jpn*. sept 2000;39(9):695-700.
 65. Rivasi F, Pampiglione S, Boldorini R, Cardinale L. Histopathology of gastric and duodenal *Strongyloides stercoralis* locations in fifteen immunocompromised subjects. *Arch Pathol Lab Med*. déc 2006;130(12):1792-8.
 66. Kishimoto K, Hokama A, Hirata T, Ihama Y, Nakamoto M, Kinjo N, et al. Endoscopic and histopathological study on the duodenum of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *World J Gastroenterol*. 21 mars 2008;14(11):1768-73.
 67. Genta RM. Predictive value of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of strongyloidiasis. *Am J Clin Pathol*. mars 1988;89(3):391-4.
 68. Gyorkos TW, Genta RM, Viens P, MacLean JD. Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the Southeast Asian refugee population in Canada. *Am J Epidemiol*. août 1990;132(2):257-64.

69. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 14 avr 2015;
70. Joseph L, Gyorkos TW, Coupal L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *Am J Epidemiol*. 1 févr 1995;141(3):263-72.
71. Siddiqui AA, Stanley CS, Berk SL. Cloning and expression of isocitrate lyase from human round worm *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Paris Fr*. sept 2000;7(3):233-6.
72. Sithithaworn J, Sithithaworn P, Janrungsopa T, Suvatanadecha K, Ando K, Haswell-Elkins MR. Comparative assessment of the gelatin particle agglutination test and an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of strongyloidiasis. *J Clin Microbiol*. juill 2005;43(7):3278-82.
73. Jaco V, Rune S. Molecular Testing for Clinical Diagnosis and Epidemiological Investigations of Intestinal Parasitic Infections. *Clin Microbiol Rev*. avr 2014;27(2):371-418.
74. Sultana Y, Jeoffreys N, Watts MR, Gilbert GL, Lee R. Real-Time Polymerase Chain Reaction for Detection of *Strongyloides stercoralis* in Stool. *Am J Trop Med Hyg*. 5 juin 2013;88(6):1048-51.
75. de Paula FM, Malta F de M, Marques PD, Sitta RB, Pinho JRR, Gryschek RCB, et al. Molecular diagnosis of strongyloidiasis in tropical areas: a comparison of

- conventional and real-time polymerase chain reaction with parasitological methods.
Mem Inst Oswaldo Cruz. avr 2015;110(2):272-4.
76. Beld M, Minnaar R, Weel J, Sol C, Damen M, van der Avoort H, et al. Highly sensitive assay for detection of enterovirus in clinical specimens by reverse transcription-PCR with an armored RNA internal control. J Clin Microbiol. juill 2004;42(7):3059-64.
 77. Boom R, Sol C, Weel J, Lettinga K, Gerrits Y, van Breda A, et al. Detection and quantitation of human cytomegalovirus DNA in faeces. J Virol Methods. janv 2000;84(1):1-14.
 78. Ramírez-Olivencia G, Espinosa MÁC, Martín AB, Núñez NI, de Las Parras ER, Núñez ML, et al. Imported strongyloidiasis in Spain. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. janv 2014;18:32-7.
 79. Penot C, Picot H, Lavarde V. [Therapeutic trials of a new anti-helminthic in Colombian Amazonia: flubendazole]. Bull Société Pathol Exot Ses Fil. oct 1978;71(4-5):370-5.
 80. VIDAL 2015 [Internet]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/>
 81. Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga-Sagastume R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, et al. Treatment of Strongyloides stercoralis infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. Trans R Soc Trop Med Hyg. juin 1994;88(3):344-5.
 82. Coulaud JP. Le traitement de l'anguillulose en 1990. Med Afriq Noire. 1990;37(10):600-4.

83. ANSM [Internet]. 2012. Disponible sur: agence-prd.ansm.sante.fr
84. Gann PH, Neva FA, Gam AA. A randomized trial of single- and two-dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J Infect Dis.* mai 1994;169(5):1076-9.
85. Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscolo M, Anselmi M, Marocco S, et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* juill 2011;5(7):e1254.
86. Marti H, Haji HJ, Savioli L, Chwaya HM, Mgeni AF, Ameir JS, et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg.* nov 1996;55(5):477-81.
87. Gelu-Simeon M, Tabue Tuego M, Saint-Georges G, Amaral L, Laurent M, Borel M, et al. Stratégie thérapeutique dans l'anguillulose maligne : à propos de 9 cas. *Hepatogastroentérologie Oncol Dig.* 19 mars 2009;33(HS3):A203.
88. Bicalho SA, Leão OJ, Pena Q. Cambendazole in the treatment of human strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg.* sept 1983;32(5):1181-3.
89. Shorman M, Al-Tawfiq JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection presenting as acute respiratory failure and Gram-negative sepsis in a patient with astrocytoma. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2009;13(5):e288-91.
90. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin

- versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1044.
91. Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. *Lancet Lond Engl*. 1 janv 2000;355(9197):43-4.
 92. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. avr 2003;68(4):453-5.
 93. Fusco DN, Downs JA, Satlin MJ, Pahuja M, Ramos L, Barie PS, et al. Non-oral treatment with ivermectin for disseminated strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg*. oct 2010;83(4):879-83.
 94. Turner SA, Maclean JD, Fleckenstein L, Greenaway C. Parenteral administration of ivermectin in a patient with disseminated strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg*. nov 2005;73(5):911-4.
 95. Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein L, et al. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg*. juill 2015;93(1):94-6.
 96. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, Zafrani L, Chalumeau-Lemoine L, Guidet B, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection*. 26 mai 2015;
 97. Adedayo O, Grell G, Bellot P. Hyperinfective strongyloidiasis in the medical ward: review of 27 cases in 5 years. *South Med J*. juill 2002;95(7):711-6.

98. Bouchaud O. Parasitoses graves du système nerveux central. *Réanimation*. 2004;13:216-25.
99. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis*. 2013;13:78.
100. Hays R, Esterman A, McDermott R. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with *Strongyloides stercoralis* Treatment Failure in Australian Aboriginals. *PLoS Negl Trop Dis*. août 2015;9(8):e0003976.
101. Olson CE, Schiller EL. *Strongyloides ratti* infections in rats. II. Effects of cortisone treatment. *Am J Trop Med Hyg*. mai 1978;27(3):527-31.

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

VILAIN CLAIRE

Evolution des anguilluloses malignes après traitement triphasé par rapport au traitement antiparasitaire classique

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane Année 2015

Numéro d'identification : 2015ANTI0136

MOTS-CLES : Anguillulose, Strongyloides Stercoralis, hyperinfestation, traitement triphasé, Guadeloupe.

Introduction : L'anguillulose est une parasitose humaine causée par *Strongyloides stercoralis*.

L'anguillulose maligne, qui résulte de la prolifération du parasite au sein de l'hôte, peut atteindre une mortalité de 90%. Le service de Gastro-entérologie du CHU de Pointe-A-Pitre utilise un traitement en trois phases associant le Flubendazole, l'Albendazole, puis l'Ivermectine. La solution orale de Flubendazole peut être instillée endoscopiquement directement dans le duodénum en cas d'iléus paralytique.

Méthode : Une étude comparative rétrospective a été réalisée au CHU de Pointe-A-Pitre sur tous les dossiers des patients hospitalisés pour une anguillulose maligne dans quatre services entre janvier 1994 et février 2015 qui ont été classés en 2 groupes. Le critère d'évaluation principal était la survie à 1 mois. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du pronostic à moyen et long terme et le dépistage d'une maladie persistante aujourd'hui.

Résultats : Cinquante-huit patients ont été inclus. Dix-sept dans le groupe triphasé et quarante et un dans le groupe « autres traitements ». Il y a eu 11% de décès liés à l'anguillule dans le groupe triphasé contre 20% dans le groupe « autres traitements » ($p = 0.52$) lors du premier mois. Un seul décès était lié à l'anguillule au-delà de cette date. Sur les onze patients encore en vie ayant accepté de réaliser un examen de selles, aucun n'a révélé d'anguillule. L'aspiration digestive était l'examen diagnostique le plus rentable (100% d'examens positifs). L'hyperéosinophilie n'était présente que dans 30% des cas dans cette étude mais était un facteur de bon pronostic (aucun décès précoce pour les patients présentant une hyperéosinophilie $p = 0.007$).

Discussion : Cette étude comporte le plus grand nombre de cas d'anguillulose maligne étudiés jusque-là. Elle a permis la mise en évidence d'un bénéfice de survie à 1 mois chez les patients recevant un traitement triphasé comparativement au traitement classique. Ce schéma a également l'avantage d'être réalisable malgré l'iléus paralytique. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective.

JURY :

- Président : Monsieur le Professeur Pascal BLANCHET
- Juges : Monsieur le Professeur Bruno HOEN
 - Monsieur le Professeur Guillaume THIERY
 - Monsieur le Docteur Éric SAILLARD
 - Madame le Docteur Moana GELU-SIMEON
 - Madame le Docteur Muriel NICOLAS
- Directeur de Thèse : Madame le Docteur Moana GELU-SIMEON

--